

WO 95/18101

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-233144

(43)Date of publication of application : 05.09.1995

(51)Int.Cl.

C07C405/00

A61K 31/557

A61K 31/557

(21)Application number : 06-090664

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD
SATOU FUMIE

(22)Date of filing : 05.04.1994

(72)Inventor : SATOU FUMIE
AMANO TAKEHIRO
KAMEO KAZUYA
TANAMI TOORU
MUTO MASARU
ONO NAOYA
GOTO JUN

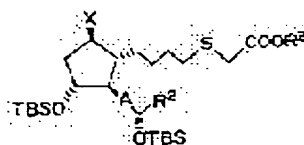
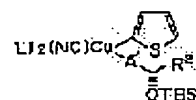
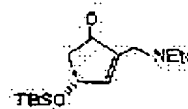
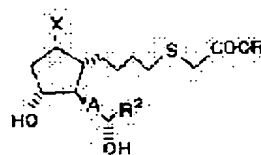
(30)Priority

Priority number : 05353777 Priority date : 29.12.1993 Priority country : JP

(54) PROSTAGLANDIN DERIVATIVE, SALT AND USE THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new prostaglandin derivative which is useful as an intraocular hypotensor without side effect such as transient intraocular hypertention.

CONSTITUTION: The compound of formula I (R¹ is H, a 1-10C alkyl; R² is a 3-10C cycloalkyl, a methyl-substituted 3-10C cycloalkyl, a 3-10C cycloalkyl-substituted 1-3C alkyl, a 5-10C branched chain alkyl, a 5-10 branched chain alkenyl; X is α ; or β -substituted halogen; A is ethylene, vinylene, ethynylene), for example,3-thia-9-deoxy-9 β -chloro-16,17,18,19,20-pentanol-15-cyclohexyldihydro-PGF1 α . The compound of formula I is synthesized by starting with the reaction of a compound of formula II with a compound of formula III (TBS is t-butyldimethylsilyl; Et is ethyl) through the compound of formula IV.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

27.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



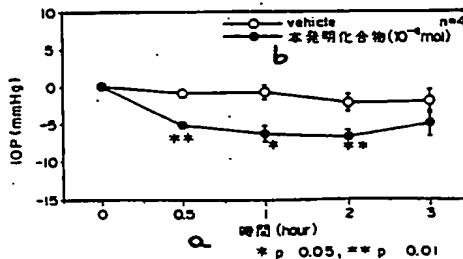
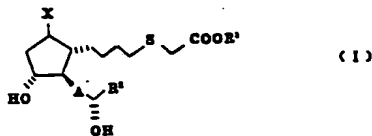
(51) 国際特許分類6 C07C 405/00, A61K 31/557	A1	(11) 国際公開番号 WO95/18101
		(43) 国際公開日 1995年7月6日 (06.07.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02267 (22) 国際出願日 1994年12月27日 (27.12.94) (30) 優先権データ 特願平5/353777 1993年12月29日 (29.12.93) JP 特願平6/90664 1994年04月05日 (05.04.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP) (71) 出願人; および (72) 発明者 佐藤史衛(SATO, Fumio)[JP/JP] 〒251 神奈川県藤沢市鵠沼東3丁目1番219号 Kanagawa, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 天野武宏(AMANO, Takehiro)[JP/JP] 亀尾一弥(KAMEO, Kazuya)[JP/JP] 田名見亨(TANAMI, Tohru)[JP/JP]		武藤賢(MUTOH, Masaru)[JP/JP] 小野直哉(ONO, Naoya)[JP/JP] 五藤准(GOTO, Jun)[JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 浅村皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PROSTAGLANDIN DERIVATIVE, SALT THEREOF, AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 プロスタグランジン誘導体、その塩およびその使用

(57) Abstract

A prostaglandin derivative represented by general formula (I), a salt thereof, and a medicinal composition containing the same as the active ingredient for lowering the ocular tension. In said formula, R¹ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl or C₃-C₁₀ cycloalkyl; R² represents C₃-C₁₀ cycloalkyl optionally substituted by methyl, C₁-C₃ alkyl substituted by C₃-C₁₀ cycloalkyl, or C₃-C₁₀ branched alkyl or alkenyl; X represents α- or β- chloro; and A represents ethylene, vinylene or ethynylene. This compound is useful as an ocular tension depressant which is free from side effects of, e.g., transient increased tension or is extremely reduced in these side effects.

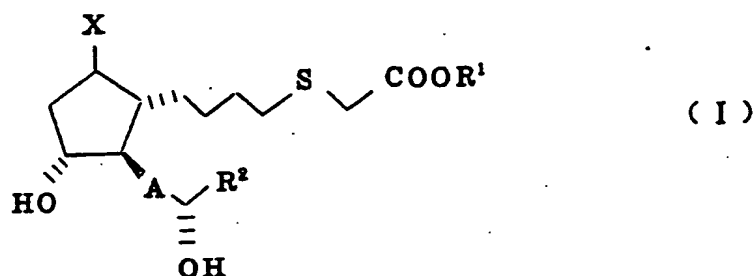


a ... Time (hour)

b ... Invention compound (10⁻⁴ mol)

(57) 要約

式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、炭素原子数 1～10 個のアルキル基または炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、 R^2 は炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状のアルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状のアルケニル基を示し、X は α または β 置換したハロゲン原子を示し、A はエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示す) で表されるプロスタグランジン誘導体およびその塩、およびこれを有効成分として含有する眼圧下降のための医薬品組成物。

該化合物は、一過性の眼圧上昇などの副作用がない、あるいはこれらの副作用を著しく軽減した眼圧下降剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
BB	ブラジル	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BY	ベラルーシ	GG	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	NZ	ニュージーランド
CC	カメルーン	HU	ハンガリー	ML	マリ	SD	スーダン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CN	中国	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CO	コロンビア	KR	韓国	NL	オランダ	US	米国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明 細 書

プロスタグランジン誘導体、その塩およびその使用

5 技術分野

本発明は新規なプロスタグランジン（以下PGと略称する）誘導体、その塩およびその使用に関する。さらに詳しくは、眼圧下降剤として優れた特性を有する新規なPG誘導体、その塩およびその使用に関する。

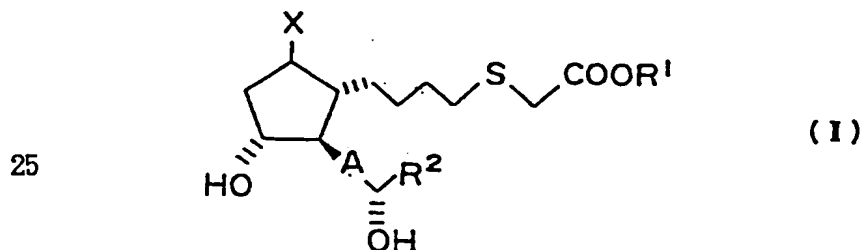
背景技術

- 10 PG類は微量で種々の重要な薬理学的、生理学的作用を発揮することから、医薬への応用を意図して天然PGおよび夥しい数のその誘導体について、合成方法および生物活性の検討が行われてきた。薬理学的、生理学的作用としては、血管拡張、起炎作用、血小板凝集抑制作用を有する物も知られている。これらの中には、眼圧下降作用を示し緑内障に有効とされるPG類もあるが、一過性の眼圧上
- 15 昇、流涙、閉眼、虹彩の充血などの副作用を示し薬剤として使用するには問題のある化合物が多い。

本発明は、眼圧下降剤として有用な新規なPG誘導体およびその塩の提供を目的とする。さらには、一過性の眼圧上昇などの副作用がない、あるいはこれらの副作用を著しく軽減した眼圧下降剤の提供を目的とする。

20 発明の開示

本発明は、式（I）



（式中、R¹ は水素原子、炭素原子数1～10個のアルキル基または炭素原子数3～10個のシクロアルキル基を示し、R² は炭素原子数3～10個のシクロア

ルキル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状のアルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状のアルケニル基
5 を示し、Xは α または β 置換したハロゲン原子を示し、Aはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示す) で表されることを特徴とする新規なPG誘導体およびその塩を提供する。

更に本発明は、医薬組成物の活性成分として使用するための上記新規なPG誘導体およびその塩を提供する。

10 更に本発明は、上記新規なPG誘導体またはその塩を有効成分として含有する眼圧下降のための医薬品組成物を提供する。

更に本発明は、眼圧下降のための医薬品組成物を製造するための上記PG誘導体またはその塩の使用を提供する。

更に本発明は、上記PG誘導体またはその塩の有効量をヒトに投与することを
15 含む眼圧下降法を提供する。

図面の簡単な説明

図1は本発明化合物を $10^{-6}\text{mol}/50\mu\text{l}$ の濃度で含む点眼液をウサギに点眼したときの眼圧の経時変化を示すグラフである。

図2は本発明化合物を $10^{-7}\text{mol}/50\mu\text{l}$ の濃度で含む点眼液をウサギに
20 点眼したときの眼圧の経時変化を示すグラフである。

図3は本発明化合物を $10^{-8}\text{mol}/50\mu\text{l}$ の濃度で含む点眼液をウサギに点眼したときの眼圧の経時変化を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、炭素原子数 1～10 個のアルキル基は直鎖状または分枝鎖状
25 のいずれでもよく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基などが例示される。

メチル基で置換されていてもよい炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、

シクロヘプチル基など、炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基としては、例えばシクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルエチル基、シクロヘキシルプロピル基など、炭素原子数 5～10 個
5 の分枝状鎖アルキル基としては、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基など、炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状アルケニル基としては、2, 6-ジメチルヘプター-5-エニル基などが例示される。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素が例示される。

式 (I) の化合物の塩とは、式 (I) において R^1 が水素原子の化合物の場合
10 の、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩あるいはトリアルキルアミンなどの有機アミンとの塩等の薬学上許容しうる塩を意味する。

本発明の式 (I) の化合物において、 R^1 として好ましいのは水素原子または炭素原子数 1～6 個のアルキル基であり、特に好ましいのは水素原子、メチル基
15 i-プロピル基またはt-ブチル基である。 R^2 のシクロアルキル基として好ましいのは炭素原子数 5～8 個のシクロアルキル基であり、メチル基で置換されていてもよいシクロアルキル基として特に好ましいのはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。 R^2 のシクロアルキル基で置換されたアルキル基として好ましいのは炭素原子数 5～8 個
20 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基であり、特に好ましいのはシクロヘキシルメチル基またはシクロペンチルメチル基である。A として特に好ましいのはエチニレン基である。

本発明の化合物として特に好ましい化合物名を例示すると次のとおりである。

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペ
25 ンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペ
ンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α イソ
プロピルエステル、

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペ

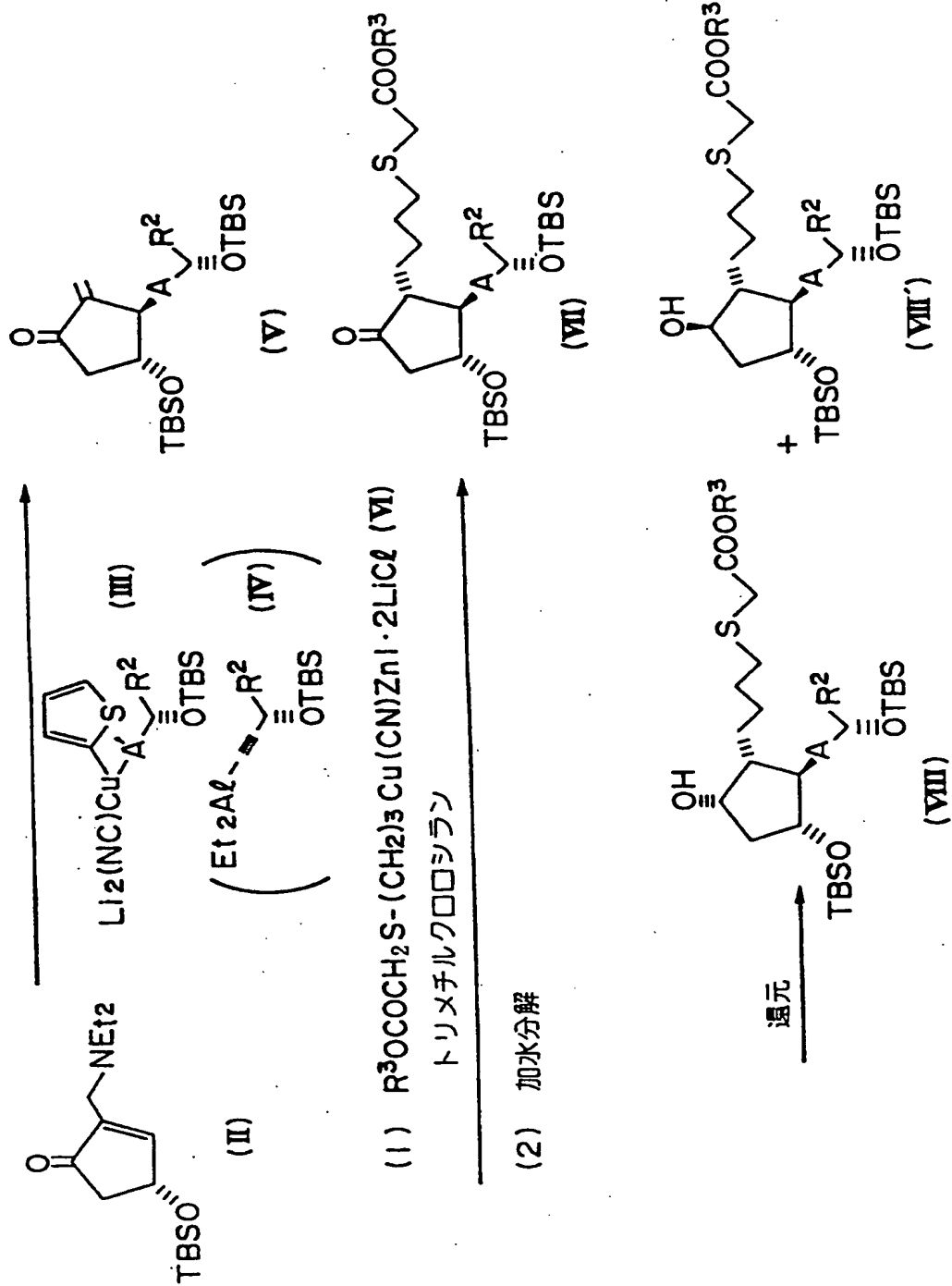
ンタノル-15-シクロヘブチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α 、

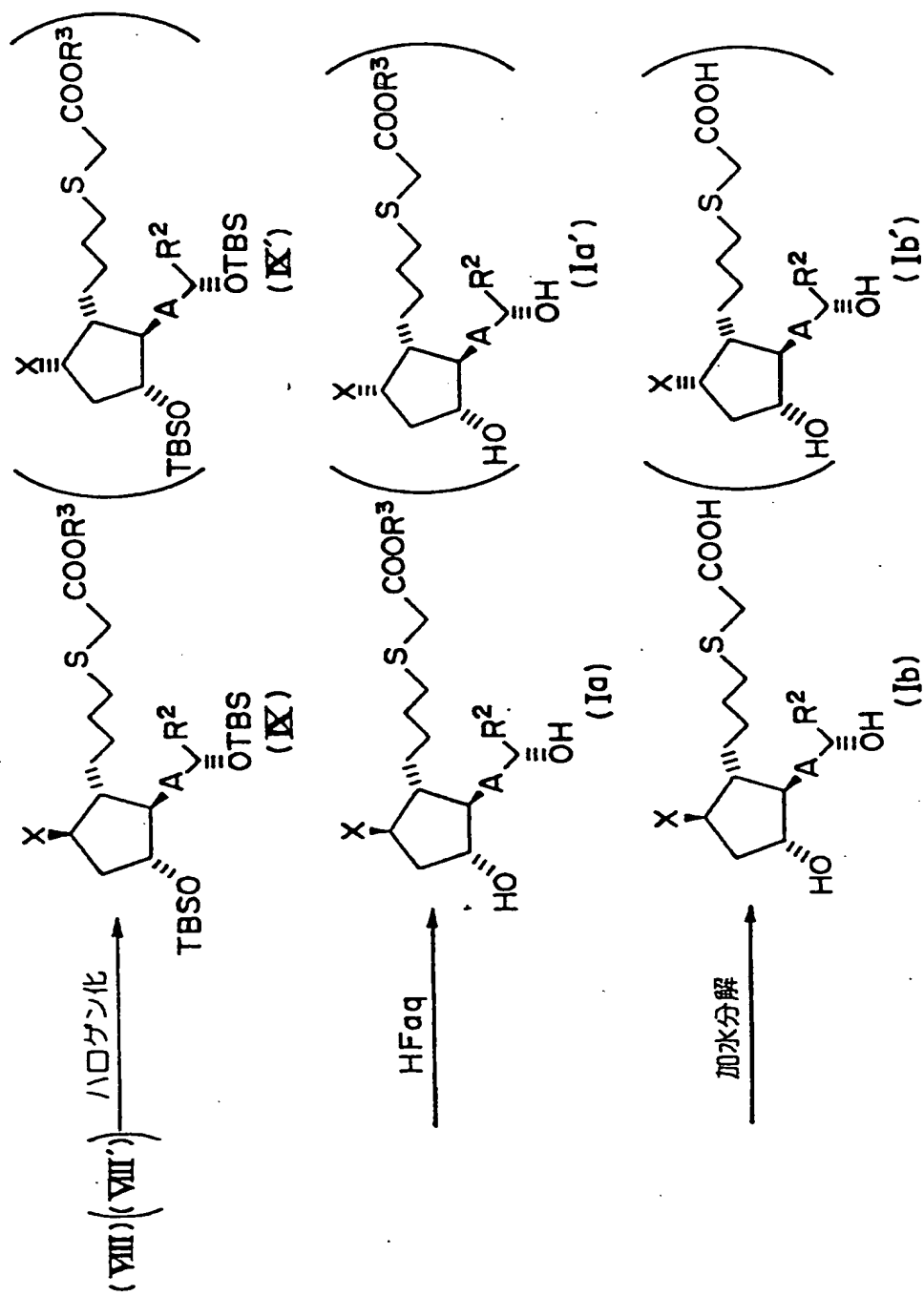
3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル、

5 3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α 、

3-チア-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁。

本発明の化合物は、例えば以下に挙げる方法により製造できる。





(反応式中、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を、 R^3 は炭素原子数1～10個のアルキル基または炭素原子数3～10個のシクロアルキル基を、 A' はエチレン基またはビニレン基を、Etはエチル基を示し、 A 、 R^2 およびXは式(I)と同意義である。)

- 5 ①すなわち、まず、佐藤らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第53巻、第5590ページ(1988年)〕により公知である式(II)の化合物に、式(III)または式(IV)の化合物0.8～2.0当量を $-10\sim 30^\circ\text{C}$ で不活性溶媒中、反応させることにより立体選択的に式(V)の化合物が得られる。ここで、 A がエチレンまたはビニレンの化合物
- 10 (即ち A が A' である化合物)を得るには式(III)の化合物を、 A がエチニレン基の化合物を得るには式(IV)の化合物を用いる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 n -ヘキサン、 n -ペンタンなどが例示される。

- ②式(V)の化合物に、式(VI)で表される有機銅化合物0.5～4.0当量
- 15 と、トリメチルクロロシラン0.5～4.0当量とを不活性溶媒中、 $-78\sim 40^\circ\text{C}$ で反応させ、さらに無機酸または有機酸もしくはそのアミン塩を用い、有機溶媒中、 $0\sim 40^\circ\text{C}$ にて加水分解することにより、立体選択的に式(VII)の化合物が得られる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 n -ヘキサン、 n -ペンタンなどが例示
- 20 される。無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸などが例示される。有機酸としては、酢酸、 p -トルエンスルホン酸などが例示される。アミン塩としては p -トルエンスルホン酸ピリジニウム塩などが例示される。有機溶媒としては、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテルあるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

- 25 ③式(VII)の化合物を、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアミルボロハイドライド、リチウム トリsec-ブチルボロハイドライド等の還元剤0.5～5当量を用い $-78\sim 40^\circ\text{C}$ にて有機溶媒中で還元すると、式(VIII)および(VIII')の化合物が得られる。有機溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコー

ル等が例示される。これらの式 (VIII) および (VIII') の化合物はカラムクロマトグラフィーなど通常用いられる分離法にて精製することができる。

④式 (VIII) (または式 (VIII')) の化合物を p-トルエンスルホン酸クロリド 1~6 当量を用いピリジン中 -20~40℃にて 0.8~6 当量の 4-ジメチルアミノピリジン存在下反応させてトシル化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド 1~6 当量を用いてクロル化すると式 (IX) (または式 (IX')) の化合物 (X は塩素原子) が得られる。ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことが出来る。ブロム化は例えば、1~10 当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルフォスフィン 1~10 当量およびピリジン 1~10 当量の存在下、アセトニトリル中にて反応させることで得られる。フッ素化は例えば、塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートフロリド (DAST) 5~20 当量を反応させることで得られる。

⑤式 (IX) (または式 (IX')) の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウムポリ (ハイドロゲンフロリド) 等を用い通常行われる条件にて、水酸基の保護基をはずすと式 (I) において R¹ が水素原子以外の基である本発明の化合物である式 (Ia) (または (Ia')) の PG 誘導体を得られる。

⑥式 (I) の化合物のうち R¹ が水素原子である本発明の化合物である式 (Ib) (または式 (Ib')) の PG 誘導体は、式 (Ia) (または式 (Ia')) の PG 誘導体のエステル部を 1~6 当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより得られる。塩基としては水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としてはアセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水、あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

本発明の PG 誘導体およびその塩は点眼剤として投与することが出来る。本発明による点眼剤は、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤等として用いられる。水性の溶液剤、懸濁用希釈剤としては蒸留水、生理食塩水であってよい。非水性の溶液剤、懸濁用希釈剤としては、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール、p-オクチルドデカノールなどが例示される。塩化ナトリウム、塩化カリウム等の涙液と等張にするための等張化剤、ホウ酸緩衝液、リン酸緩衝

液、クエン酸緩衝液、炭酸緩衝液等の緩衝液を配合することもできる。亜硫酸ナトリウム、EDTA等の安定剤、グリセリン、カルボキシメチルセルロース等の粘稠剤、パラペン類、塩化ベンザルコニウム、ソルビン等の保存剤、さらにはポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、プロピレングリコール等の溶解補助剤、pH調整剤等を配合してもよい。これらは、ろ過滅菌により無菌化して用いられる。

眼軟膏として投与するときは、ワセリン、ゼレン50、プラスチベース、マクロゴール等を基剤とし、これにポリソルベート、精製ラノリン等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等のゼリー剤等を配合してもよい。

本発明の化合物の眼圧下降作用を利用して、緑内障治療薬として用いることが出来る。このときには、従来のコリン系などの眼圧下降剤、縮瞳剤としてピロカルピン等、静注用高浸透圧剤としてマンニトール等、点眼剤用防腐剤としてパラベン類、クロロブタノール等、さらに炎症予防および治療に、ペニシリン、サルファ剤等を配合してもよい。

本発明の化合物は、後記試験例から明らかなように眼圧下降作用が強く、また副作用もほとんどみられないことから緑内障をはじめとする、眼圧低下が望まれる種々の疾患および症状の処置に対して有効である。

以下、本発明のPG誘導体による眼圧下降作用を試験例により具体的に説明する。

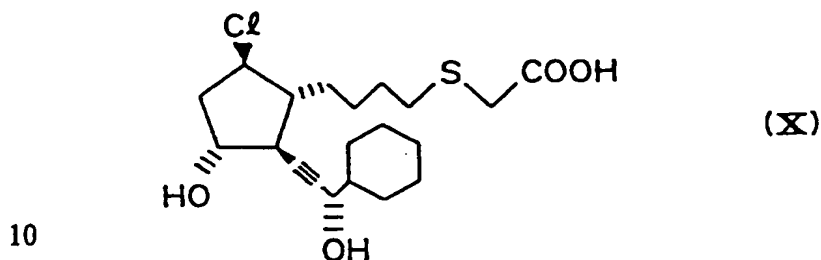
試験例1 ウサギ眼圧下降作用

方法

ウサギの眼圧測定はGohらの方法(British Journal of Ophthalmology, 72巻、461ページ、1988年)に従って測定した。即ち、ウサギ(白色家兔;
2.0~2.5Kg)を経口投与用固定器にいれ眼科用キシロカイン液(藤沢薬品工業社製)1~2滴を点眼して角膜表面麻酔を施した。ついで、電子眼圧計(ALCON社製)を用いウサギの角膜にセンサーのついたシリコンゴム膜を当ててセンサー内のガス圧を眼圧値(Intraocular Pressure, IOP)として測定し、15分間隔で、3回、各両眼の眼圧をとって平均した値をコントロールとした。

ウサギの左目に本発明化合物 (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} mol / 50μ l) 50μ l を右目に溶媒 (10% エタノール含有生理食塩水) 50μ l を点眼投与し 0, 5, 1, 2, 3 時間まで眼圧を測定した。本発明の化合物としては、式 (I) において R^1 が水素原子、 R^2 がシクロヘキシル基、X が β -クロル、A がエチニレンで

5 ある式 (X) の化合物を用いた。



統計解析は、点眼前の眼圧と各測定時点の眼圧との比較をpaired T-検定法により解析した。有意水準は両側危険率 5 % とし、危険率 5 % 未満のものを有意差ありと判定した。ウサギは 1 群 4 羽とした。

15 結果

各種濃度の本発明化合物点眼液 (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} mol / 50μ l) をウサギに点眼したときの眼圧の経時変化を図 1 ~ 図 3 に示す。

本発明化合物を含む点眼液の投与により、眼圧は速やかに下降し、有意な眼圧下降が投与 1 ~ 2 時間後より観察された。 10^{-8} , 10^{-7} mol / 50μ l では

20 安定な眼圧下降作用が認められ、ほとんど副作用は観察されなかった。またいずれの用量群においても眼圧下降に先立つ眼圧の上昇は観察されなかった。一方、溶媒を投与した他眼においては投与前値と比べ、有意な変化はみられずまた副作用もみられなかった。

副作用を各試験例について具体的に説明すると次のとおりであった。

25 Irritation : 各試験例とも通常の状態であり、異常は認められなかった。

縮瞳 : 各試験例とも縮瞳は認められなかった。

虹彩の充血 : 10^{-8} mol / 50μ l の場合 (図 1) には、虹彩が一面に赤色に充血したが、 10^{-7} mol / 50μ l および 10^{-6} mol / 50μ l の場合には、充血は認められなかった。

結膜の充血：各試験例とも充血は認められなかった。

試験例 2～6

試験例 1 と同様に操作して、ウサギ（各群 4 羽）の左目に本発明の化合物（ $10^{-8}\text{mol}/50\mu\text{l}$ ） $50\mu\text{l}$ を、右目に溶媒（10%エタノール含有生理食塩水） $50\mu\text{l}$ を点眼投与し、3時間後の眼圧を測定した。左目の右目に対する眼圧下降作用を次に示す。なお、実施例 2 の（4）、実施例 7 の（5）等はそれぞれ実施例 2 の（4）、実施例 7 の（5）で得られた化合物であることを示す。

試験例 2	実施例 2 の（4）	- 5. 3 mmHg
3	実施例 7 の（5）	- 2. 3 mmHg
10	4 実施例 13 の（2）	- 2. 4 mmHg
5	5 実施例 13 の（3）	- 2. 8 mmHg
6	6 実施例 22 の（3）	- 3. 8 mmHg

いずれの試験例においても副作用は殆ど認められなかった。

以下、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。各実施例
15 で製造した化合物を表 1 および表 2 に示す。表 1 および表 2 に示す記号 A, X, R^2 および R^1 は、式（1）に示したものと同一である。

表 1













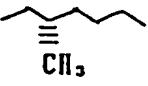
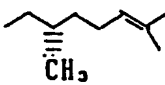








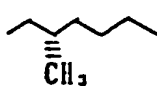





実施例	A	X	R ²	R ¹
1	-C≡C-	Cl ▼	- 	CH ₃ 又はH
	-C≡C-	Cl ≡	- 	CH ₃ 又はH
2	-C≡C-	Cl ▼	- 	-CH(CH ₃) ₂
3	-C≡C-	Cl ▼	- 	-(CH ₂) ₃ CH ₃
4	-C≡C-	Cl ▼	- 	-C(CH ₃) ₃
5	-C≡C-	Cl ▼	- 	- 
6	-C≡C-	Cl ▼	- 	CH ₃ 又はH
7	-C≡C-	Cl ▼	- 	CH ₃ 又はH
8	-C≡C-	Cl ▼	-  CH ₃	CH ₃ 又はH
9	-C≡C-	Cl ▼	-CH ₂ - 	CH ₃ 又はH
10	-C≡C-	Cl ▼	-CH ₂ - 	CH ₃ 又はH
11	-C≡C-	Cl ▼	 CH ₃	CH ₃ 又はH
12	-C≡C-	Cl ▼	 CH ₃	CH ₃ 又はH
13	-C≡C-	Br ▼	- 	CH ₃ 又はH

表 2

	実施例	A	X	R ²	R ¹
5	1 4	-C≡C-	Br	- 	CH ₃ 又はH
	1 5	-C≡C-		- 	CH ₃ 又はH
	1 6	-C≡C-	Br	- 	CH ₃ 又はH
	1 7	-C≡C-	Br	- 	CH ₃ 又はH
	1 8	-C≡C-	Br	-CH ₂ - 	CH ₃ 又はH
10	1 9	-C≡C-	Br	-CH ₂ - 	CH ₃ 又はH
	2 0	-C≡C-	Br		CH ₃ 又はH
	2 1	-C≡C-	Br		CH ₃ 又はH
	2 2	-C≡C-	F	- 	CH ₃ 又はH
15	2 3	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	- 	CH ₃ 又はH
	2 4	-CH ₂ -CH ₂ -	Br	- 	CH ₃ 又はH
	2 5	-CH ₂ =CH ₂ - (トランス)	Cl	- 	CH ₃ 又はH

実施例 1

- 20 3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペ
ンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α (試験
例 1 の化合物)、3-チア-9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18,
19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P
GF₁ α、およびそのメチルエステル体の製造
- 25 (1) (3S)-3-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルブ
ロパー-1-イン (3.61g) をベンゼン 28.8ml に溶解し、0℃でn-ブ
チルリチウム (1.95M, n-ヘキサン溶液、6.4ml) を加え、同温度で
30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド (0.97
M, ヘキサン溶液、14.8ml) を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶

液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペント-2-エン-1-オン(0.25M, ベンゼン溶液, 14.8ml)を加え、15分間攪拌した。反応液を*n*-ヘキサン(100ml)-飽和塩化アンモニウム水溶液(100ml)-塩酸水溶液(3M, 530ml)の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液(50ml)で洗浄した。得られた有機層を乾燥、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;*n*-ヘキサン:エーテル=10:1)で精製して(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘキシルプロパー1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン3.69gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm: 0.07, 0.08 and 0.12(3s, 12H), 0.88(s, 18H), 0.92-1.92(m, 11H), 2.32(dd, J=17.8, 7.4Hz, 1H), 2.71(dd, J=17.8, 6.5Hz, 1H), 3.48-3.58(m, 1H), 4.11(dd, J=6.2, 1.4Hz, 1H), 4.20-4.32(m, 1H), 5.55(d, J=2.6Hz, 1H), 6.13
15 (d, J=3.0Hz, 1H)。

IR(neat):

2930, 2850, 1375, 1640, 1470, 1380, 1255, 1105, 830, 770 cm⁻¹。

(2) アルゴン気流下、-70℃において4-チア-5-カルボメトキシペンチル亜鉛(II) ヨージド(0.75M, テトラヒドロフラン溶液, 18.0ml, 2013.5mmol)にシアン化銅(I)・2塩化リチウム(1.0M, テトラヒドロフラン溶液, 16.9ml, 16.9mmol)を加え同温度で20分間攪拌した。この溶液に-70℃で(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3'S)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘキシルプロパー1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン
25 (3.21g, 6.74mmol)のジエチルエーテル23.6mlの溶液とクロロトリメチルシラン(1.54ml, 12.1mmol)を加え、攪拌しながら約1時間かけて0℃まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液100mlを加え、*n*-ヘキサンにて抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル(6.8ml)

ーイソプロピルアルコール (27 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (8.5 mg, 0.34 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液にn-ヘキサン200 mlを加え、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: AcOEt = 15:1) で精製して3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) 2.51 g (4.02 mmol) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.84-1.92(m, 17H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.03-2.27(m, 1H), 2.17(dd, J=18.2, 7.0Hz, 1H), 2.56-2.76(m, 4H), 3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.09(dd, J=6.2, 1.5Hz, 1H), 4.23-4.35(m, 1H)。

IR(neat):

2929, 2856, 2235, 1746, 1463, 1436, 1362, 1280, 1257, 1133, 1103, 1008, 899, 838, 779, 670 cm⁻¹。

(3) (2) で得た化合物 (1.55 g, 2.47 mmol) のメチルアルコール (24.7 ml) 溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素カリウム (0.267 g, 4.94 mmol) を加え、15分間攪拌した。水を加え、エーテル-n-ヘキサン (2:1, 210 ml) にて抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: AcOEt = 7:1~4:1) にて精製し3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) 608 mg (0.970 mmol), および3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) 642 mg (1.024 mmol) を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシ

ル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス
(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H),
0.84-1.92(m, 19H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.93-2.07(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H),
5 2.53(br s, 1H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.01-4.19(m, 1H),
4.07(dd, J=6.3, 1.8Hz, 1H), 4.23-4.32(m, 1H)。

IR(neat):

3523, 2929, 2856, 2231, 1740, 1472, 1463, 1437, 1408, 1389, 1362, 1338, 1279, 1256,
1217, 1133, 1103, 1071, 1007, 964, 939, 899, 838, 778, 669cm⁻¹。

10 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス
(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.83-1.94(m,
20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.23(ddd, J=9.0, 6.2, 1.6Hz, 1H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2
15 H), 3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.06(m, 1H), 4.08(dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.16-
4.30(m, 1H)。

IR(neat):

3458, 2928, 2856, 2232, 1739, 1472, 1463, 1451, 1388, 1361, 1338, 1281, 1255, 1132,
1104, 1068, 1007, 898, 838, 778, 670cm⁻¹。

20 (4) アルゴン気流下、(3) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α
メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル) (8
39mg, 1.34mmol) のピリジン (6.70ml) 溶液に 0℃メタンス
ルホニルクロリド (0.31ml, 4.0mmol) を加え、室温にて 2 時間攪
25 拌した。この溶液にテトラ*n*-ブチルアンモニウムクロリド (7.45g, 26.
8mmol) のトルエン溶液 (6.70ml) を加え 45℃にて 4 時間攪拌した。
これに、水を加え、エーテル抽出し、飽和食塩水にて洗浄、乾燥した後、濃縮し
た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; *n*-
ヘキサン: AcOEt = 10:1) にて精製し 3-チア-9-デオキシ-9β-

クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) 764 mg (1.18 mmol) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm: 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.74-1.92(m, 17H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.98-2.20(m, 2H), 2.14(dd, J=7.7, 5.7Hz, 1H), 2.28(ddd, J=8.9, 5.1, 1.6Hz, 1H), 2.58-2.72(m, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.95(dd, J=15.5, 7.7Hz, 1H), 4.08(dd, J=6.1, 1.6Hz, 1H), 4.25(q, J=5.1Hz, 1H)。

IR(neat):

2929, 2856, 2233, 1741, 1472, 1463, 1451, 1408, 1389, 1362, 1339, 1279, 1256, 1189, 1133, 1101, 1073, 1007, 962, 939, 899, 838, 815, 778, 670, 588 cm⁻¹。

同様に (3) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い 3-チア-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm: 0.06(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.71-2.18(m, 18H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.02(ddd, J=15.3, 3.6, 1.7Hz, 1H), 2.46-2.76(m, 4H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.04-4.27(m, 2H), 4.27-4.36(m, 1H)。

IR(neat):

2929, 2856, 2237, 1741, 1472, 1463, 1451, 1387, 1361, 1279, 1256, 1102, 1073, 1007, 888, 838, 778, 670, 626 cm⁻¹。

(5) (4) で得た 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (738 mg, 1.14 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、0℃でフッ化水素酸水溶液 (6.0 ml) を加え、1.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml) -飽和重曹水 (170 ml) 中に撹拌しながら注いだ後、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を乾燥後、濃縮し、得

られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：AcOEt=2：1）にて精製し3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル474mg（1.14mmol）
5 を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.96-1.35(m, 6H), 1.46-1.90(m, 11H), 2.09-2.21(m, 1H), 2.19(ddd, J=14.1, 7.6, 6.1Hz, 1H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.31(ddd, J=9.9, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 2.58-2.73(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.95(dd, J=14.7, 7.6Hz, 1H), 4.17(dd, J=6.0, 1.8Hz, 1H), 4.33-4.41(m, 1H)。

10 IR(KBr):

3392, 2926, 2854, 2236, 1736, 1457, 1439, 1410, 1370, 1341, 1278, 1228, 1140, 1126, 1097, 1016, 892, 730, 706, 546 cm⁻¹。

同様に（4）で得た3-チア-9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ
15 -PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス（t-ブチルジメチルシリルエーテル）を用い3-チア-9-デオキシ-9α-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.97-2.00(m, 18H), 2.15(ddd, J=15.7, 3.0, 1.1Hz, 1
20 H), 2.54-2.78(m, 3H), 2.73(ddd, J=11.5, 6.2, 2.0Hz, 1H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.17(dd, J=6.0, 1.8Hz, 1H), 4.27(ddd, J=8.6, 6.1, 3.0Hz, 1H), 4.35-4.43(m, 1H)。

IR(neat):

3401, 2927, 2854, 2235, 1736, 1437, 1281, 1137, 1085, 1011, 894, 834, 623 cm⁻¹。

（6）（5）で得た3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18,
25 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル（222mg, 0.532mol）のメタノール（17.7ml）-水（1.8ml）溶液に、水酸化リチウム・1水和物（122mg, 17.7mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。1N塩酸水溶液を加え中和の後、濃縮する。残渣に0.1N塩酸（4ml）、エーテル（40ml）

1), AcOEt (8 ml) を加えた後、硫酸アンモニウムにて塩析した後有機層を分取する。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt 溶出) にて精製し無色結晶 171 mg (0.424 mmol) (3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\alpha$) (試験例の化合物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 0.96-1.34 (m, 6H), 1.47-1.89 (m, 11H), 2.09-2.33 (m, 2H), 2.20 (ddd, J=14.1, 7.6, 6.5 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J=9.9, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 2.64 (br s, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.95 (dd, J=14.5, 7.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J=6.5 Hz, 1H)。

IR (neat):

3369, 2928, 2854, 2236, 1713, 1451, 1283, 1140, 1084, 1008, 894, 758, 668 cm^{-1} 。

同様に (5) で得た 3-チア-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\alpha$ メチルエステルを用い 3-チア-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\alpha$ を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz) δ ppm; 0.83-2.08 (m, 18H), 2.16 (ddd, J=15.6, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 2.57-2.81 (m, 4H), 2.84-3.60 (m, 5H), 4.23 (dd, J=6.2, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J=8.7, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.39 (t, J=4.8 Hz, 1H)。

IR (KBr):

3392, 2932, 2856, 2240, 1705, 1458, 1416, 1345, 1304, 1278, 1212, 1140, 1108, 1085, 1063, 1042, 1002, 890, 843, 723, 682, 620 cm^{-1} 。

実施例 2

25 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1\alpha$ イソプロピルエステルの製造

(1) 実施例 1 の (1) で得た化合物を用い、4-チア-5-カルボイソプロピルオキシペンチル亜鉛 (II) ヨージドを用いて、実施例 1 の (2) と同様にし

て 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE; イソプロピルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H),
 5 0.83-1.94(m, 17H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.28(d, J=6.3Hz, 6H), 2.03-2.28(m, 1H), 2.17(dd, J=18.9, 6.8Hz, 1H), 2.51-2.88(m, 4H), 3.19(s, 2H), 4.09(dd, J=6.2, 1.3 Hz, 1H), 4.22-4.36(m, 1H), 5.05(sept, J=6.3Hz, 1H)。

IR(neat):

2980, 2930, 2856, 2235, 1730, 1471, 1411, 1387, 1375, 1277, 1214, 1107, 1007, 965,
 10 898, 838, 779, 670 cm⁻¹。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, α イソプロピルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) および、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, β イソプロピルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, α イソプロピルエステル 11, 15-
 20 -ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H),
 0.74-2.12(m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.26(d, J=6.3Hz, 6H), 2.39-2.51(m, 1H), 2.65(t, J=7.1Hz, 2H), 3.18(s, 2H), 4.04-4.17(m, 1H), 4.07(dd, J=6.3, 1.9Hz, 1H),
 4.22-4.33(m, 1H), 5.04(sept, J=6.3Hz, 1H)。

25 IR(neat):

3464, 2929, 2856, 2232, 1729, 1472, 1388, 1277, 1256, 1106, 1071, 1006, 965, 899,
 838, 778, 669 cm⁻¹。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, β イソプロピルエステル 11, 15

ービス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.78\text{--}2.00(\text{m}, 18\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 1.26(\text{d}, J=6.3\text{Hz}, 6\text{H}), 1.88(\text{t}, J=6.3\text{Hz}, 2\text{H}), 2.23(\text{ddd}, J=9.3, 6.3, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 2.64(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.17(\text{s}, 2\text{H}), 3.98(\text{q}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.07(\text{dd}, J=6.3, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.22(\text{q}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H}), 5.04(\text{sept}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H})。$

IR(neat):

3435, 2929, 2856, 2233, 1729, 1472, 1387, 1375, 1361, 1279, 1255, 1107, 1071, 1006, 965, 898, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α イソプロピルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例 1 の (4) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α イソプロピルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.74\text{--}2.20(\text{m}, 20\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.17(\text{d}, J=6.3\text{Hz}, 6\text{H}), 2.28(\text{ddd}, J=7.7, 4.8, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 2.57\text{--}2.71(\text{m}, 2\text{H}), 3.18(\text{s}, 2\text{H}), 3.95(\text{dd}, J=15.5, 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.07(\text{dd}, J=6.2, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.18\text{--}4.30(\text{m}, 1\text{H}), 5.04(\text{sept}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2929, 2856, 2231, 1729, 1472, 1386, 1362, 1276, 1255, 1107, 1072, 1006, 964, 898, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α イソプロピルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.95\text{--}1.35(\text{m}, 6\text{H}), 1.27(\text{d}, J=6.3\text{Hz}, 6\text{H}), 1.46\text{--}1.90(\text{m}, 11\text{H}), 1.95(\text{s}, 2\text{H}), 2.08\text{--}2.34(\text{m}, 2\text{H}), 2.19(\text{ddd}, J=13.9, 7.8, 6.1\text{Hz}, 1\text{H}), 2.27(\text{dt}, J=13.9, 7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 2.61\text{--}2.71(\text{m}, 2\text{H}), 3.18(\text{s}, 2\text{H}), 3.91\text{--}3.99(\text{m}, 1\text{H}), 4.16(\text{dd}, J=$

6. 0, 1. 9Hz, 1H), 4. 33-4. 41(m, 1H), 5. 04(sept, J=6. 3Hz, 1H)。

IR(neat):

3401, 2980, 2928, 2854, 2236, 1727, 1451, 1412, 1375, 1280, 1145, 1106, 1013, 966,
894, 693 cm^{-1} 。

5 実施例 3

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α n-ブチルエステルの製造

(1) 実施例 1 の (1) で得た化合物を用い、4-チア-5-カルボ-n-ブチル
10 ルオキシペンチル亜鉛 (I I) ヨージドを用いて、実施例 1 の (2) と同様にし
て 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ n-ブチルエステル 11, 15-ビス
(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm: 0. 08(s, 3H), 0. 09(s, 3H), 0. 10(s, 3H), 0. 12(s, 3H),
15 0. 75-1. 95(m, 24H), 0. 89(s, 9H), 0. 90(s, 9H), 2. 08-2. 27(m, 2H), 2. 53-2. 78(m, 4H),
3. 20(s, 2H), 4. 01-4. 20(m, 1H), 4. 13(t, J=6. 6Hz, 2H), 4. 29(q, J=6. 7Hz, 1H)。

IR(neat):

2930, 2856, 2235, 1748, 1472, 1463, 1408, 1385, 1362, 1278, 1257, 1103, 1007, 961,
940, 898, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして、3-チア-1
6, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-
ジデヒドロ-PGF₁ α n-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチ
ルジメチルシリルエーテル) および、3-チア-16, 17, 18, 19, 20
-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β
25 n-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)
を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α n-ブチルエステル 11, 15-
ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.75-2.12(\text{m}, 27\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.40-2.50(\text{m}, 1\text{H}), 2.65(\text{t}, J=7.1\text{Hz}, 2\text{H}), 3.21(\text{s}, 2\text{H}), 4.03-4.20(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{dd}, J=6.4, 1.9\text{Hz}, 1\text{H}), 4.13(\text{t}, J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}), 4.24-4.32(\text{m}, 1\text{H})。$

5 IR(neat):

3469, 2930, 2856, 2231, 1733, 1472, 1463, 1387, 1361, 1278, 1256, 1102, 1069, 1006, 964, 939, 899, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β n-ブチルエステル 11, 15-
10 ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.75-1.96(\text{m}, 27\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.22(\text{ddd}, J=9.4, 6.2, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 2.64(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 2\text{H}), 3.21(\text{s}, 2\text{H}), 3.91-4.04(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{dd}, J=6.2, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.13(\text{t}, J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}), 4.15-4.28(\text{m}, 1\text{H})。$

15 IR(neat):

3436, 2955, 2929, 2856, 2232, 1733, 1472, 1463, 1386, 1361, 1280, 1255, 1104, 1066, 1007, 898, 837, 778, 670 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α n-ブチルエステル
20 ル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例 1 の
(4) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α n-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.76-1.90(\text{m}, 24\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 1.98-2.19(\text{m}, 3\text{H}), 2.28(\text{ddd}, J=8.9, 5.0, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 2.64(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.21(\text{s}, 2\text{H}), 3.88-4.02(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{dd}, J=6.2, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.14(\text{t}, J=6.7\text{Hz}, 2\text{H}), 4.18-4.29(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2955, 2930, 2856, 2233, 1734, 1472, 1463, 1386, 1362, 1278, 1256, 1101, 1072, 1006, 962, 898, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α n-ブチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ ppm; 0.87-1.89(m, 24H), 1.92-2.38(m, 4H), 2.66(t, J=6.9Hz, 2H), 3.22(s, 2H), 3.89-3.99(m, 1H), 4.08-4.23(m, 1H), 4.14(t, J=6.7Hz, 2H), 4.31-4.41(m, 1H)。

10 IR(neat):

3401, 2929, 2854, 2235, 1730, 1451, 1413, 1384, 1281, 1133, 1084, 1013, 894, 694 cm^{-1} 。

実施例 4

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α t-ブチルエステルの製造

(1) 実施例 1 の (1) で得た化合物を用い、4-チア-5-カルボート-ブチルオキシペンチル亜鉛 (II) ヨージドを用いて、実施例 1 の (2) と同様にして 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ t-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.75-1.95(m, 17H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.47(s, 9H), 1.99-2.27(m, 2H), 2.48-2.85(m, 4H), 3.11(s, 2H), 4.08(dd, J=6.3, 1.5Hz, 1H), 4.29(q, J=6.8Hz, 1H)。

25 IR(neat):

2930, 2856, 1728, 1462, 1410, 1392, 1369, 1293, 1256, 1213, 1129, 951, 898, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14

ージデヒドロ-PGF₁ α t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) および、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H),
10 0.75-2.10(m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.47(s, 9H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.65(t, J=7.1Hz, 2H), 3.12(s, 2H), 4.04-4.16(m, 1H), 4.07(dd, J=6.3, 1.9Hz, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H)。

IR(neat):

3468, 2929, 2856, 2232, 1727, 1472, 1463, 1391, 1369, 1294, 1256, 1127, 1103, 1071,
15 1006, 953, 898, 838, 778, 669cm⁻¹。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.75-1.95
20 (m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.47(s, 9H), 2.23(ddd, J=9.3, 6.3, 1.7Hz, 1H), 2.64(t, J=6.9Hz, 2H), 3.12(s, 2H), 3.98(q, J=6.3Hz, 1H), 4.08(dd, J=6.3, 1.7Hz, 1H), 4.22(q, J=6.3Hz, 1H)。

IR(neat):

3436, 2929, 2856, 2233, 1726, 1473, 1463, 1391, 1369, 1294, 1255, 1127, 1070, 1006,
25 898, 837, 778, 669 cm⁻¹。

(3) (2) で得た3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α t-ブチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例1の (4) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β-クロロ-16, 17, 1

8, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-
-PGF₁, α -t-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.73-2.20(m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.48(s, 9H), 2.28(ddd, J=8.9, 4.8, 1.7Hz, 1H), 2.55-2.72(m, 2H), 3.12(s, 2H), 3.95(q, J=7.7Hz, 1H), 4.07(dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.18-4.30(m, 1H)。

IR(neat):

2930, 2856, 2233, 1728, 1472, 1463, 1391, 1369, 1292, 1255, 1126, 1102, 1073, 1006,
10 952, 899, 838, 778, 669 cm⁻¹。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9-
-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-
-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁, α -t-ブチルエステル
を得た。

15 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.96-1.93(m, 17H), 1.48(s, 9H), 1.88(s, 2H), 2.08-2.36(m, 4H), 2.65(t, J=6.9Hz, 2H), 3.13(s, 2H), 3.95(dd, J=14.4, 7.5Hz, 1H), 4.16(dd, J=6.0, 1.9Hz, 1H), 4.37(q, J=6.5Hz, 1H)。

IR(neat):

3401, 2978, 2928, 2854, 2235, 1724, 1452, 1393, 1369, 1297, 1259, 1137, 1085, 1012,
20 952, 894, 834, 765 cm⁻¹。

実施例5

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁, α -シクロヘキシルエステルの製造

25 (1) 実施例1の(1)で得た化合物を用い、4-チア-5-カルボシクロヘキシルオキシペンチル亜鉛(II)ヨージドを用いて、実施例1の(2)と同様にして3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁シクロヘキシルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.12(\text{s}, 3\text{H}), 0.76-2.28(\text{m}, 28\text{H}), 0.89(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.17(\text{dd}, J=18.7, 7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 2.57-2.83(\text{m}, 4\text{H}), 3.20(\text{s}, 2\text{H}), 4.04-4.18(\text{m}, 1\text{H}), 4.22-4.35(\text{m}, 1\text{H}), 4.72-4.94(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

5 2931, 2857, 2236, 1747, 1463, 1451, 1409, 1386, 1280, 1259, 1215, 1122, 1040, 1016, 973, 928, 897, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(3)と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α シクロヘキシルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) および、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β シクロヘキシルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α シクロヘキシルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.55-2.08(\text{m}, 30\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.11(\text{br s}, 1\text{H}), 2.40-2.50(\text{m}, 1\text{H}), 2.66(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.19(\text{s}, 2\text{H}), 4.02-4.20(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{dd}, J=6.3, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 4.22-4.32(\text{m}, 1\text{H}), 4.70-4.94(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

3524, 2930, 2856, 2232, 1728, 1472, 1451, 1361, 1257, 1102, 1071, 1015, 965, 898, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β シクロヘキシルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.83-2.10(\text{m}, 30\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.23(\text{ddd}, J=9.3, 6.2, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 2.65(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 2\text{H}), 3.19(\text{s}, 2\text{H}), 3.90-4.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.08(\text{dd}, J=6.2, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.15-4.32(\text{m}, 1\text{H}),$

4.70-4.91(m, 1H)。

IR(neat):

3456, 2930, 2856, 2233, 1727, 1472, 1463, 1451, 1361, 1282, 1256, 1122, 1069, 1015, 963, 898, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

5 (3) (2) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α t-ブチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い実施例1の (4)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ
10 -PGF₁ α シクロヘキシルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm: 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.76-2.19(m, 30H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.28(ddd, J=9.0, 4.8, 1.5Hz, 1H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2H), 3.19(s, 2H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.07(dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.18-
15 4.31(m, 1H), 4.70-4.91(m, 1H)。

IR(neat):

2931, 2857, 2234, 1729, 1472, 1463, 1451, 1409, 1386, 1361, 1338, 1279, 1258, 1100, 1073, 1017, 963, 898, 837, 778, 670 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9
20 -デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α シクロヘキシルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.94-1.94(m, 26H), 2.01-2.35(m, 2H), 2.19(ddd, J=13.9, 7.8, 6.1Hz, 1H), 2.27(dt, J=13.9, 6.9Hz, 1H), 2.30(ddd, J=9.9, 6.5, 2.0Hz, 1H),
25 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.19(s, 2H), 3.89-3.96(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.31-4.44(m, 1H), 4.72-4.84(m, 1H)。

IR(neat):

3401, 2931, 2856, 2236, 1724, 1451, 1412, 1284, 1123, 1085, 1038, 1015, 974, 893, 757 cm^{-1} 。

実施例 6

3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α、およびメチルエステル体の製造

- 5 (1) 実施例 1 の (2) と同様にして (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3' S)-3'-(t-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロペンチルプロパー-1'-イニル]-4-(t-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用いて、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 1
10 1, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.13(s, 3H), 1.15-1.85(m, 14H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.02-2.25(m, 2H), 2.17(dd, J=18.3, 6.9Hz, 1H), 2.58-2.79(m, 4H), 3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.18(dd, J=6.8, 1.4Hz, 1H), 4.22-4.35(m, 1H)。

- 15 IR(neat):

2954, 2931, 2858, 2234, 1747, 1472, 1463, 1437, 1408, 1362, 1280, 1256, 1131, 1100, 1007, 940, 838, 778, 671cm⁻¹。

- (2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジ
20 デヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) および 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

- 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチ
25 ル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 6H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.18-2.19(m, 18H), 2.39-2.49(m, 1H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.07-4.19(m, 1H), 4.17(dd, J=6.9, 2.0Hz, 1H), 4.23-4.31(m, 1H)。

IR(neat):

3523, 2954, 2931, 2858, 2230, 1740, 1472, 1463, 1437, 1387, 1361, 1278, 1256, 1100,
1071, 1006, 940, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチ
5 ル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス
(t -ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.09(s, 6H), 0.12(s, 3H), 0.88(s, 9H),
0.90(s, 9H), 1.23-1.93(m, 17H), 2.01-2.24(m, 1H), 2.22(ddd, J=9.2, 6.1, 1.6Hz, 1H),
2.65(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.92-4.03(m, 1H), 4.13-4.28(m, 2H)。

10 IR(neat):

3458, 2954, 2930, 2857, 2231, 1740, 1473, 1463, 1438, 1388, 1361, 1281, 1255, 1131,
1071, 1007, 940, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-1
5-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル
15 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)を用い実施例1の
(4)と同様にして 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18,
19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-P
GF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエー
テル)を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.12(s, 3H), 0.88(s, 9H),
0.90(s, 9H), 1.22-1.80(m, 14H), 1.97-2.18(m, 4H), 2.27(ddd, J=8.8, 4.7, 1.6Hz, 1H),
2.64(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.88-4.02(m, 1H), 4.16-4.28(m, 1H),
4.17(dd, J=6.8, 1.6Hz, 1H)。

IR(neat):

25 2954, 2931, 2858, 2231, 1741, 1472, 1463, 1437, 1408, 1387, 1362, 1279, 1256, 1131,
1073, 1007, 940, 909, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして 3-チア-9-
デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-
シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 1.36-1.84(\text{m}, 14\text{H}), 2.06-2.33(\text{m}, 4\text{H}), 2.30(\text{ddd}, J=9.8, 6.4, 1.9\text{Hz}, 1\text{H}), 2.66(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.90-3.99(\text{m}, 1\text{H}), 4.25(\text{dd}, J=6.9, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 4.31-4.41(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

5 3401, 2951, 2864, 2234, 1734, 1438, 1385, 1283, 1137, 1025, 757 cm^{-1} 。

(5) (4) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 1.29-1.86(\text{m}, 14\text{H}), 2.08-2.37(\text{m}, 4\text{H}), 2.32(\text{ddd}, J=10.0, 6.5, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 2.54-2.90(\text{m}, 2\text{H}), 3.25(\text{br s}, 2\text{H}), 3.90-4.00(\text{m}, 1\text{H}), 4.28(\text{dd}, J=7.1, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.28-4.41(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(KBr):

3369, 2946, 2854, 2221, 1712, 1679, 1459, 1416, 1388, 1356, 1307, 1247, 1215, 1194, 1172, 1140, 1091, 1030, 957, 870, 800, 726, 677, 582 cm^{-1} 。

15 実施例7

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例1の(2)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3' S)-3'-(t -ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘプチルプロパ-1'-イニル]-4-(t -ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用いて、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 1, 15-ビス(t -ブチルジメチルシリルエーテル)

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.13(\text{s}, 3\text{H}), 0.89(\text{s}, 18\text{H}), 1.15-1.96(\text{m}, 19\text{H}), 2.01-2.28(\text{m}, 1\text{H}), 2.17(\text{dd}, J=18.2, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 2.46-2.80(\text{m}, 4\text{H}), 3.22(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{dd}, J=5.3, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 4.20-4.36(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2953, 2929, 2857, 2232, 1747, 1472, 1463, 1437, 1408, 1385, 1362, 1280, 1255, 1130, 1086, 1007, 940, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジ
5 デヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチ
10 ル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.89(s, 9H), 1.15-2.07(m, 22H), 2.38-2.49(m, 1H), 2.66(t, J=7.1Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.07-4.20(m, 1H), 4.14(dd, J=5.5, 2.0Hz, 1H), 4.23-4.33(m, 1H)。

15 IR(neat):

3524, 2929, 2857, 2229, 1740, 1472, 1463, 1437, 1388, 1361, 1279, 1255, 1131, 1084, 1006, 939, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチ
ル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス
20 (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 6H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.89(s, 9H), 1.14-1.95(m, 22H), 2.22(ddd, J=9.2, 6.1, 1.6Hz, 1H), 2.64(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.04(m, 1H), 4.12-4.30(m, 1H), 4.16(dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H)。

25 IR(neat):

3459, 2928, 2857, 2231, 1740, 1472, 1463, 1438, 1388, 1361, 1281, 1254, 1131, 1082, 1007, 838, 777, 670 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル

11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例1の (4) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.14-1.90(m, 19H), 1.95-2.20(m, 3H), 2.28(ddd, J=8.8, 4.6, 1.7Hz, 1H), 2.63(t, J=7.3Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.15(dd, J=5.4, 1.7Hz, 1H), 4.17-4.28(m, 1H)。

10 IR(neat):

2929, 2857, 2231, 1741, 1472, 1463, 1437, 1387, 1362, 1279, 1256, 1130, 1084, 1007, 940, 837, 778, 671 cm⁻¹。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例1の (5) と同様にして3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.22-1.91(m, 19H), 2.07-2.34(m, 1H), 2.19(ddd, J=14.0, 7.8, 6.1Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.9Hz, 1H), 2.30(ddd, J=9.8, 6.3, 1.8Hz, 1H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.23(dd, J=5.4, 1.8Hz, 1H), 4.32-4.40(m, 1H)。

20 IR(neat):

3401, 2926, 2856, 2233, 1734, 1438, 1385, 1282, 1196, 1135, 1048, 1014, 687, 594 cm⁻¹。

(5) (4) で得た化合物を用い実施例1の (6) と同様にして3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-1.90(m, 19H), 2.09-2.36(m, 1H), 2.20(ddd, J=14.0, 7.8, 6.0Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 2.32(ddd, J=9.8, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.63-2.77(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.27(dd, J=5.4, 1.8Hz, 1H), 4.31-4.40(m, 1H)。

IR(neat):

3369, 2921, 2852, 2234, 1711, 1462, 1385, 1280, 1048 cm^{-1} 。

実施例 8

(2' RS) -- 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18,
5 19, 20-ペンタノル-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14
-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例 1 の (2) と同様にして (3R, 4R,) -2-メチレン-3-
[(3' S) -3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) -3' - ((2'' RS)
-2'' -メチルシクロヘキシルプロパ) -1' -イニル] -4- (t-ブチルジ
10 メチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを用いて、(2' RS) -3-チア
-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-(2'-メチルシクロヘ
キシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-
ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09, 0.10, 0.11, 0.13 and 0.14(5s, 12H), 0.85
15 and 0.86(d, J=7.1Hz, 3H), 0.89(s, 9H), 0.91(s, 9H), 0.95-1.84(m, 15H), 2.08-2.28
(m, 2H), 2.17(dd, J=18.0, 7.1Hz, 1H), 2.57-2.76(m, 3H), 2.68(dd, J=18.0, 6.7Hz, 1H),
3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.95-4.12(m, 1H), 4.22-4.35(m, 1H)。

IR(neat):

2953, 2929, 2857, 2233, 1747, 1472, 1463, 1437, 1408, 1383, 1362, 1279, 1256, 1131,
20 1103, 1063, 1006, 939, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして (2' RS) -
3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-(2'-メチル
シクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 1
1, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および (2' RS) -
25 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-(2'-メチル
シクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β メチルエステル 1
1, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

(2' RS) -3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-
(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチ

ルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.08, 0.09, 0.10 and 0.13(4s, 12H), 0.75-0.94(m, 3H), 0.88, 0.89 and 0.90(3s, 18H), 0.98-2.27(m, 19H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.01-4.15(m, 2H), 4.24-4.31(m, 1H)。

5 IR(neat):

3523, 2928, 2857, 2229, 1740, 1472, 1463, 1437, 1387, 1362, 1256, 1102, 1062, 1006, 939, 838, 778, 669 cm⁻¹。

(2' RS) - 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15 - (2'-メチルシクロヘキシル) - 13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β

10 チルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.12 and 0.15(6s, 12H), 0.76-1.94(m, 21H), 0.88, 0.89 and 0.90(3s, 18H), 2.13-2.29(m, 2H), 2.64(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.92-4.09(m, 2H), 4.16-4.26(m, 1H)。

IR(neat):

15 3467, 2954, 2928, 2857, 2230, 1740, 1472, 1463, 1438, 1385, 1361, 1281, 1255, 1132, 1103, 1063, 1006, 838, 778, 669cm⁻¹。

(3) (2) で得た (2' RS) - 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15 - (2'-メチルシクロヘキシル) - 13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α

20 エーテル) を用い実施例1の(4)と同様にして、(2' RS) - 3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15 - (2'-メチルシクロヘキシル) - 13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.09, 0.10, 0.12, 0.14 and 0.16(5s, 12H), 0.68-0.93(m, 3H), 0.89, 0.91 and 0.92(3s, 18H), 1.00-2.35(m, 20H), 2.60-2.72(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.89-4.11(m, 2H), 4.20-4.31(m, 1H)。

IR(neat):

2953, 2929, 2857, 2232, 1741, 1472, 1463, 1437, 1385, 1362, 1279, 1256, 1132, 1101, 1063, 1006, 939, 907, 838, 778, 669 cm⁻¹。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして(2' RS) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

- 5 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.88 and 0.91(2d, J=7.3Hz, 3H), 1.15-1.88(m, 15H), 2.06-2.35(m, 4H), 2.31(ddd, J=9.7, 6.4, 2.0Hz, 1H), 2.66(t, J=6.7Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.03-4.15(m, 1H), 4.32-4.41(m, 1H)。

IR(neat):

- 3401, 2926, 2857, 2233, 1738, 1439, 1384, 1283, 1199, 1136, 1087, 1017, 979, 694,
10 594 cm⁻¹。

(5) (4) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして(2' RS) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-(2'-メチルシクロヘキシル)-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α を得た。

- 15 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.88 and 0.91(2d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.94(m, 15H), 2.07-2.37(m, 5H), 2.58-2.80(m, 2H), 3.24(br s, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.06-4.19(m, 1H), 4.31-4.41(m, 1H)。

IR(neat):

- 3368, 2926, 2857, 2235, 1713, 1446, 1380, 1280, 1156, 1087, 1019, 977, 681cm⁻¹。
20 実施例9

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α 、およびメチルエステル体の製造

- (1) 実施例1の(2)と同様にして(3R, 4R) - 2-メチレン-3-
25 [(3' S) - 3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 4' - シクロペンチルブター-1'-イニル] - 4 - (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを用いて、3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.10(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.92-2.27(m, 18H), 2.17(dd, $J=18.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.74(m, 4H), 3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.22-4.41(m, 2H)。

IR(neat):

5 2952, 2934, 2858, 2234, 1747, 1472, 1463, 1437, 1408, 1362, 1280, 1256, 1131, 1102, 1007, 940, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(3)と同様にして、3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09(s, 3H), 0.10(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.00-2.02(m, 20H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.65(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.06-4.15(m, 1H), 4.23-4.31(m, 1H), 4.35(dt, $J=1.9, 6.9\text{Hz}$, 1H)。

IR(neat):

20 3469, 2952, 2931, 2858, 2230, 1740, 1472, 1463, 1437, 1409, 1388, 1362, 1337, 1279, 1256, 1132, 1102, 1073, 1006, 939, 870, 838, 778, 668 cm^{-1} 。

3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.96-2.04(m, 20H), 2.22(ddd, $J=9.2, 6.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 2.65(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.91-4.04(m, 1H), 4.16-4.28(m, 1H), 4.36(dt, $J=1.5, 6.9\text{Hz}$, 1H)。

IR(neat):

3459, 2952, 2930, 2857, 2232, 1740, 1472, 1463, 1438, 1388, 1362, 1281, 1255, 1132, 1103, 1072, 1007, 939, 837, 778, 670 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た 3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 5 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例 1 の (4) と同様に、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm: 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 10 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.98-2.17(m, 20H), 2.27(ddd, J=9.0, 4.9, 1.7Hz, 1H), 2.65(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.87-4.02(m, 1H), 4.19-4.31(m, 1H), 4.35(dt, J=1.7, 6.7Hz, 1H)。

IR(neat):

2952, 2931, 2858, 2233, 1741, 1472, 1463, 1437, 1388, 1362, 1279, 1255, 1131, 1075, 15 1007, 940, 906, 837, 812, 778, 670 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.06-1.22(m, 2H), 1.46-2.07(m, 15H), 2.09-2.22(m, 20 1H), 2.19(ddd, J=14.0, 7.9, 6.1Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 2.30(ddd, J=9.8, 6.4, 1.8Hz, 1H), 2.66(t, J=6.8Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.32-4.43(m, 1H), 4.39(dt, J=1.8, 6.9Hz, 1H)。

IR(neat):

3401, 2946, 2860, 2234, 1736, 1642, 1550, 1438, 1385, 1282, 1197, 1135, 1038 cm^{-1} 。
25 (5) (4) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.05-1.31(m, 2H), 1.46-2.06(m, 15H), 2.09-2.35(m, 1H), 2.19(ddd, J=14.1, 7.8, 6.3Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.1, 6.8Hz, 1H), 2.32(ddd, J=10.

0, 6.6, 1.8Hz, 1H), 2.70(t, J=6.7Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.90-3.99(m, 1H), 4.10(br s, 3H), 4.32-4.42(m, 1H), 4.42(dt, J=1.8, 7.0Hz, 1H)。

IR(neat):

3391, 2943, 2860, 2236, 1709, 1451, 1284, 1140, 1089, 1039, 680 cm^{-1} 。

5 実施例 10

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

- (1) 実施例1の(2)と同様にして(3R, 4R)-2-メチレン-3-
- 10 [(3'S)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-4'-シクロヘキシルブター1'-イニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.09(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 3\text{H}), 0.13(\text{s}, 3\text{H}), 0.74-1.86(\text{m}, 19\text{H}), 0.89(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.07-2.28(\text{m}, 1\text{H}), 2.17(\text{dd}, J=18.2, 7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 2.54-2.78(\text{m}, 4\text{H}), 3.22(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 4.22-4.36(\text{m}, 1\text{H}), 4.38-4.52(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

- 2928, 2856, 2233, 1747, 1472, 1463, 1449, 1362, 1279, 1256, 1131, 1098, 1075, 1006,
- 20 939, 838, 779, 670 cm^{-1} 。

- (2) (1)で得た化合物を用い実施例1の(3)と同様にして、3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)、および3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノール-1
- 25 6-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ β メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.09(\text{s}, 6\text{H}), 0.11(\text{s}, 6\text{H}), 0.74\text{--}2.14(\text{m}, 22\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.38\text{--}2.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.65(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 4.06\text{--}4.16(\text{m}, 1\text{H}), 4.22\text{--}4.32(\text{m}, 1\text{H}), 4.36\text{--}4.49(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

- 5 3479, 2928, 2856, 2230, 1740, 1472, 1463, 1449, 1388, 1361, 1255, 1131, 1097, 1074, 1005, 939, 838, 778, 668cm^{-1} 。

3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.12(\text{s}, 3\text{H}), 0.72\text{--}1.96(\text{m}, 22\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.22(\text{ddd}, J=9.2, 6.3, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 2.65(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 3.91\text{--}4.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.15\text{--}4.29(\text{m}, 1\text{H}), 4.43(\text{dt}, J=1.6, 7.5\text{Hz}, 1\text{H})。$

IR(neat):

- 15 3467, 2928, 2856, 2232, 1740, 1472, 1463, 1449, 1388, 1361, 1280, 1255, 1131, 1073, 1006, 939, 838, 778, 670cm^{-1} 。

- (3) (2) で得た 3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例 1 の (4) と同様に、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.12(\text{s}, 3\text{H}), 0.74\text{--}1.80(\text{m}, 19\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 1.95\text{--}2.19(\text{m}, 3\text{H}), 2.27(\text{ddd}, J=8.8, 4.8, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}), 2.57\text{--}2.71(\text{m}, 2\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 3.87\text{--}4.04(\text{m}, 1\text{H}), 4.17\text{--}4.31(\text{m}, 1\text{H}), 4.37\text{--}4.49(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2928, 2856, 2232, 1741, 1472, 1463, 1448, 1388, 1361, 1278, 1255, 1130, 1096, 1074, 1006, 939, 891, 837, 811, 778, 670cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.86-1.03(m, 2H), 1.11-1.39(m, 4H), 1.44-1.83(m, 13H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.19(ddd, J=14.0, 7.8, 6.1Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 2.30(ddd, J=9.8, 6.4, 1.8Hz, 1H), 2.67(t, J=7.0Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.92-3.98(m, 1H), 4.32-4.41(m, 1H), 4.43-4.51(m, 1H)。

IR(neat):

3401, 2925, 2852, 2233, 1737, 1448, 1283, 1136, 1089, 1044, 895 cm^{-1} 。

10 (5) (4) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.85-1.04(m, 2H), 1.08-1.82(m, 17H), 2.09-2.36(m, 1H), 2.19(ddd, J=14.0, 7.7, 6.3Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.7Hz, 1H), 2.32(ddd, J=9.9, 6.5, 1.6Hz, 1H), 2.62-2.79(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.30-4.55(m, 2H)。

IR(neat):

3368, 2925, 2852, 2236, 1713, 1448, 1279, 1135, 1089, 1044, 981, 679 cm^{-1} 。

実施例 1 1

20 (17S) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例 1 の (2) と同様にして (3R, 4R) - 2-メチレン-3-[(3'S, 5'S) - 3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 5' - メチルノナ-1' - イニル] - 4 - (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを用い、(17S) - 3-チア-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.09(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.84-0.94(m, 6H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.96-1.86(m, 15H), 2.07-2.27(m, 1H), 2.17(dd, J=18.

3. 6. 9Hz, 1H), 2. 48-2. 76(m, 4H), 3. 22(s, 2H), 3. 74(s, 3H), 4. 22-4. 36(m, 1H), 4. 38-4. 50(m, 1H)。

IR(neat):

2955, 2930, 2858, 2233, 1748, 1463, 1437, 1408, 1379, 1362, 1279, 1256, 1131, 1093,
5 1007, 940, 838, 778, 670cm⁻¹。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして、(17S) - 3-チア-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)、および
10 (17S) - 3-チア-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

(17S) - 3-チア-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

15 ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0. 09(s, 6H), 0. 10(s, 3H), 0. 11(s, 3H), 0. 82-0. 94(m, 6H), 0. 88(s, 9H), 0. 90(s, 9H), 1. 06-2. 12(m, 18H), 2. 38-2. 49(m, 1H), 2. 65(t, J=6. 8Hz, 2H), 3. 23(s, 2H), 3. 74(s, 3H), 4. 05-4. 20(m, 1H), 4. 22-4. 32(m, 1H), 4. 35-4. 48(m, 1H)。

IR(neat):

20 3523, 2955, 2930, 2858, 2230, 1741, 1463, 1437, 1388, 1362, 1256, 1129, 1084, 1006, 939, 870, 838, 778, 668 cm⁻¹。

(17S) - 3-チア-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

25 ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0. 07(s, 3H), 0. 09(s, 3H), 0. 10(s, 3H), 0. 12(s, 3H), 0. 80-0. 93(m, 6H), 0. 86(s, 9H), 0. 90(s, 9H), 0. 96-1. 96(m, 18H), 2. 22(ddd, J=9. 2, 6. 2, 1. 6Hz, 1H), 2. 64(t, J=6. 9Hz, 2H), 3. 22(s, 2H), 3. 74(s, 3H), 3. 91-4. 05(m, 1H), 4. 15-4. 29(m, 1H), 4. 42(dt, J=1. 6, 7. 0Hz, 1H) 。

IR(neat):

3468, 2955, 2930, 2858, 2231, 1740, 1463, 1438, 1385, 1362, 1281, 1255, 1130, 1072, 1006, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た (17S) - 3 - チア - 17, 20 - ジメチル - 13, 14 - ジデヒドロ - PGF₁ α メチルエステル 11, 15 - ビス (t - ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例 1 の (4) と同様にして、(17S) - 3 - チア - 9 - デオキシ - 9 β - クロロ - 17, 20 - ジメチル - 13, 14 - ジデヒドロ - PGF₁ α メチルエステル 11, 15 - ビス (t - ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm: 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.84-0.94(m, 6H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.04-1.77(m, 15H), 1.96-2.19(m, 3H), 2.28(ddd, J=8.8, 4.8, 1.7Hz, 1H), 2.65(t, J=7.1Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.18-4.29(m, 1H), 4.42(dt, J=1.7, 7.0Hz, 1H)。

IR(neat):

2955, 2930, 2858, 2233, 1741, 1463, 1437, 1385, 1362, 1279, 1256, 1129, 1089, 1006, 939, 906, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、3 - チア - 9 - デオキシ - 9 β - クロロ - 17, 20 - ジメチル - 13, 14 - ジデヒドロ - PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.84-0.97(m, 3H), 0.91(d, J=6.6Hz, 3H), 1.09-1.75(m, 15H), 2.08-2.22(m, 1H), 2.19(ddd, J=14.0, 7.7, 6.1Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 2.30(ddd, J=9.9, 6.4, 1.8Hz, 1H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.31-4.49(m, 2H)。

IR(neat):

3401, 2954, 2929, 2858, 2233, 1738, 1438, 1384, 1282, 1134, 1020, 597 cm^{-1} 。

(5) (4) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、(17S) - 3 - チア - 9 - デオキシ - 9 β - クロロ - 17, 20 - ジメチル - 13, 14 - ジデヒドロ - PGF₁ α を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.83-0.99(m, 3H), 0.91(d, J=6.0Hz, 3H), 1.09-1.78(m, 15H), 2.08-2.36(m, 1H), 2.20(ddd, J=14.1, 7.8, 6.4Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.1, 6.8

Hz, 1H), 2.32(ddd, J=9.7, 6.6, 1.7Hz, 1H), 2.63-2.77(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.31-4.40(m, 1H),
 4.48(dt, J=1.7, 7.7Hz, 1H),
 4.90(br s, 3H)。

5 IR(neat):

3350, 2954, 2929, 2858, 2236, 1713, 1460, 1380, 1284, 1135, 1044, 680cm⁻¹。

実施例 12

(17S) - 3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α、およびメチルエステ

10 ル体の製造

(1) 実施例1の(2)と同様にして(3R, 4R) - 2-メチレン-3-[(3' S, 5' S) - 3' - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 5', 9' - ジメチルデカ-8' -エン-1' -イニル] - 4 - (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを用い、(17S) - 3-チア-20-イソプロ
 15 ピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.13(s, 3H),
 0.84-0.92(m, 3H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.05-2.08(m, 13H), 1.60(s, 3H), 1.68(d,
 J=0.9Hz, 3H), 2.10-2.24(m, 1H), 2.17(dd, J=6.5, 18.2Hz, 1H), 2.57-2.74(m, 4H), 3.2
 20 1(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.23-4.34(m, 1H), 4.36-4.48(m, 1H), 5.03-5.14(m, 1H)。

IR(neat):

2954, 2930, 2857, 2235, 1747, 1463, 1437, 1377, 1362, 1279, 1255, 1131, 1099, 1074,
 1007, 939, 838, 778, 670cm⁻¹。

(2) (1)で得た化合物を用い実施例1の(3)と同様にして、(17S) -
 25 3-チア-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)及び、(17S) - 3-チア-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

(17S) - 3-チア-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α-メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10(s, 3H), 0.11(s, 6H), 0.12(s, 3H), 0.85-0.94(m, 5 3H), 0.89(s, 9H), 0.91(s, 9H), 1.06-2.14(m, 16H), 1.60(s, 3H), 1.68(s, 3H), 2.39-2.48(m, 1H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.07-4.16(m, 1H), 4.22-4.31(m, 1H), 4.42(dt, J=1.9, 7.1Hz, 1H), 5.03-5.16(m, 1H)。

IR(neat):

3524, 2954, 2930, 2857, 2231, 1740, 1472, 1463, 1437, 1378, 1362, 1278, 1256, 1100,
10 1072, 1006, 939, 905, 838, 778, 668 cm⁻¹。

(17S) - 3-チア-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β-メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H),
15 0.84-0.93(m, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.04-2.07(m, 16H), 1.60(s, 3H), 1.68(s, 3H), 2.21(ddd, J=9.3, 6.2, 1.7Hz, 1H), 2.64(t, J=6.8Hz, 2H), 3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.05(m, 1H), 4.14-4.29(m, 1H), 4.33-4.48(m, 1H), 5.02-5.16(m, 1H)。

IR(neat):

3467, 2955, 2929, 2857, 2232, 1739, 1472, 1463, 1438, 1384, 1362, 1281, 1255, 1131,
20 1071, 1006, 907, 837, 778, 669 cm⁻¹。

(3) (2) で得た (17S) - 3-チア-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α-メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例1の(4)と同様にして、

(17S) - 3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α-メチルエステル 11,
25 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H),
0.85-0.94(m, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.05-1.82(m, 11H), 1.60(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.88-2.19(m, 5H), 2.27(ddd, J=8.9, 4.8, 1.8Hz, 1H), 2.64(t, J=7.0Hz, 2H), 3.23

(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.19-4.30(m, 1H), 4.42(dt, J=1.8, 7.1Hz, 1H), 5.04-5.17(m, 1H)。

IR(neat):

2954, 2930, 2857, 2234, 1741, 1472, 1463, 1437, 1384, 1362, 1279, 1256, 1130, 1093,
5 1073, 1007, 939, 907, 837, 811, 778, 669 cm⁻¹。

(4) (3) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 1.13-1.75(m, 11H), 1.61(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.88-2.33(m, 3H), 2.22(ddd, J=14.0, 7.7, 6.2Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 2.29(ddd, J=9.9, 6.4, 1.8Hz, 1H), 2.66(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.89-4.00(m, 1H), 4.31-4.41(m, 1H), 4.45(dt, J=1.8, 7.5Hz, 1H), 5.05-5.15(m, 1H)。

IR(neat):

15 3401, 2928, 2856, 2234, 1738, 1438, 1379, 1283, 1136, 1089, 1028, 742cm⁻¹。

(5) (4) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、(17S)-3-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ αを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.93(d, J=6.4Hz, 3H), 1.12-1.82(m, 11H), 1.61(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.88-2.36(m, 3H), 2.19(ddd, J=14.0, 7.7, 6.3Hz, 1H), 2.27(dt, J=14.0, 6.9Hz, 1H), 2.32(ddd, J=9.9, 6.4, 1.8Hz, 1H), 2.63-2.76(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.30-4.41(m, 1H), 4.49(dt, J=1.8, 7.1Hz, 1H), 5.06-5.19(m, 1H)。

IR(neat):

3369, 2929, 2857, 2236, 1713, 1445, 1380, 1284, 1136, 1088, 1031, 680cm⁻¹。

25 実施例 13

3-チア-9-デオキシ-9β-ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペ
ンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α、およ
びメチルエステル体の製造

(1) 実施例1の(3)で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペ

ンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) (174 mg, 0.2775 mmol) のアセトニトリル (2.8 ml) 溶液にピリジン (0.045 ml, 0.555 mmol)、四臭化炭素 (184 mg, 0.565 mmol)、トリフェニルフォスフィン (109 mg, 0.416 mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。この溶液にヘキサノール (1/1 溶液) を加え、水洗、飽和食塩水にて洗浄後、乾燥した。濃縮した後得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: AcOEt = 10:1) にて溶出し3-チア-9-デオキシ-9 β -ブロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) 153 mg (0.227 mmol) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.73-1.92(m, 18H), 0.87(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.08-2.39(m, 3H), 2.54-2.70(m, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.88-4.02(m, 1H), 4.07(dd, J=6.0, 1.5Hz, 1H), 4.18-4.28(m, 1H)。

IR(neat):

2929, 2856, 2232, 1741, 1472, 1463, 1437, 1362, 1278, 1255, 1101, 1072, 1007, 899, 838, 778, 670 cm⁻¹。

20 (2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして3-チア-9-デオキシ-9 β -ブロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.94-1.90(m, 18H), 2.12-2.46(m, 3H), 2.58-2.72(m, 2H), 3.23(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.93-4.02(m, 1H), 4.16(dd, J=5.9, 1.3Hz, 1H), 4.31-4.42(m, 1H)。

IR(neat):

3401, 2927, 2853, 2235, 1736, 1438, 1282, 1139, 1084, 1011, 894, 690 cm⁻¹。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして3-チア-9-デオキシ-9 β -ブロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-

シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, α を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.94-1.37(\text{m}, 6\text{H}), 1.42-1.96(\text{m}, 12\text{H}), 2.13-2.49(\text{m}, 3\text{H}), 2.60-2.84(\text{m}, 2\text{H}), 3.24(\text{s}, 2\text{H}), 3.92-4.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.20(\text{dd}, J=6.1, 1.6, 1\text{H}), 4.33-4.43(\text{m}, 1\text{H})。$

5 IR(KBr):

3369, 2927, 2854, 2222, 1715, 1447, 1418, 1297, 1213, 1173, 1143, 1085, 1050, 1008, 960, 892, 683 cm^{-1} 。

実施例 14

10 3-チア-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, α およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例13の(1)と同様に実施例1の(3)で得た3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い3-チア-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.06(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.73-1.94(\text{m}, 18\text{H}), 0.89(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 2.22(\text{ddd}, J=15.6, 3.3, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}), 2.52-2.82(\text{m}, 4\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 4.09(\text{dd}, J=6.2, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.23(\text{ddd}, J=8.2, 6.5, 3.2\text{Hz}, 1\text{H}), 4.34-4.44(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

25 2929, 2856, 2232, 1741, 1472, 1463, 1388, 1361, 1338, 1278, 1255, 1218, 1101, 1072, 1007, 886, 838, 778, 669 cm^{-1} 。

(2) (1)で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 α -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF, α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.96-1.94(\text{m}, 18\text{H}), 2.35(\text{ddd}, J=16.1, 2.8, 1.1\text{Hz}, 1\text{H}), 2.58-2.87(\text{m}, 3\text{H}), 2.82(\text{ddd}, J=16.1, 8.7, 5.7, 1\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{dd}, J=6.0, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.27-4.37(\text{m}, 1\text{H}), 4.42-4.49(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

5 3401, 2927, 2853, 2236, 1735, 1437, 1280, 1217, 1137, 1085, 1011, 894, 830, 690, 598 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして3-チア-9-デオキシ-9 α -ブロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α を得た。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.94-1.92(\text{m}, 18\text{H}), 2.31-2.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.61-2.90(\text{m}, 3\text{H}), 2.83(\text{ddd}, J=16.0, 8.6, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}), 3.22(\text{s}, 2\text{H}), 4.24(\text{dd}, J=6.1, 2.1\text{Hz}, 1\text{H}), 4.26-4.36(\text{m}, 1\text{H}), 4.42-4.50(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(KBr):

15 3401, 2930, 2856, 2239, 1706, 1458, 1415, 1344, 1303, 1275, 1213, 1140, 1107, 1084, 1063, 1040, 1002, 889, 830, 721, 680, 591 cm^{-1} 。

実施例15

3-チア-9-デオキシ-9 β -ブロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

20 (1) 実施例13の(1)と同様に実施例6の(2)で得た3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い3-チア-9-デオキシ-9 β -ブロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒド
25 ロー-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.09(\text{s}, 6\text{H}), 0.12(\text{s}, 3\text{H}), 0.87(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 1.17-1.79(\text{m}, 15\text{H}), 2.04-2.33(\text{m}, 4\text{H}), 2.65(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 3.90-4.04(\text{m}, 1\text{H}), 4.15-4.26(\text{m}, 1\text{H}), 4.17(\text{dd}, J=6.9, 1.6\text{Hz}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2954, 2931, 2858, 2231, 1741, 1472, 1463, 1437, 1388, 1362, 1278, 1256, 1073, 1007, 940, 906, 838, 778, 671 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 1.34-1.93(\text{m}, 14\text{H}), 2.09-2.44(\text{m}, 3\text{H}), 2.27(\text{ddd}, J=14.1, 7.8, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 2.40(\text{dt}, J=14.1, 7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 2.66(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 2\text{H}), 3.24(\text{s}, 2\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.93-4.01(\text{m}, 1\text{H}), 4.25(\text{dd}, J=7.0, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.32-4.41(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

3401, 2950, 2864, 2233, 1735, 1438, 1385, 1283, 1138, 1026, 594 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 1.18-1.86(\text{m}, 14\text{H}), 2.08-2.46(\text{m}, 3\text{H}), 2.28(\text{ddd}, J=14.2, 7.7, 5.7\text{Hz}, 1\text{H}), 2.40(\text{dt}, J=14.2, 7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 2.52-2.86(\text{m}, 2\text{H}), 3.28(\text{br s}, 2\text{H}), 3.92-4.02(\text{m}, 1\text{H}), 4.28(\text{dd}, J=7.2, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.30-4.42(\text{m}, 1\text{H}), 4.48(\text{br s}, 3\text{H})。$

IR(KBr):

3323, 2947, 2853, 2221, 1712, 1679, 1459, 1415, 1387, 1355, 1300, 1246, 1215, 1174, 1141, 1087, 1030, 953, 866, 759, 726, 677, 581 cm^{-1} 。

実施例16

3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例13の(1)と同様に実施例7の(2)で得た3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-16, 17,

18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H),
5 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.16-1.92(m, 19H), 2.07-2.36(m, 4H), 2.65(t, J=7.1Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.06(m, 1H), 4.11-4.28(m, 2H)。

IR(neat):

2929, 2857, 2230, 1741, 1472, 1463, 1437, 1408, 1387, 1362, 1278, 1255, 1130, 1084, 1007, 940, 837, 777, 671cm⁻¹。

10 (2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9β-プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ ppm; 1.21-1.92(m, 19H), 2.21-2.36(m, 2H), 2.27(ddd, J=14.1, 7.8, 5.7Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.1, 7.1Hz, 1H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.92-4.03(m, 1H), 4.23(dd, J=5.3, 1.4Hz, 1H), 4.32-4.42(m, 1H)。

IR(neat):

3401, 2926, 2855, 2232, 1736, 1438, 1282, 1137, 1048, 1013 cm⁻¹。

20 (3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9β-プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ ppm; 1.16-1.93(m, 19H), 2.20-2.45(m, 2H), 2.28(ddd, J=14.2, 7.7, 5.8Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.2, 7.1Hz, 1H), 2.61-2.80(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.70(br s, 3H), 3.93-4.03(m, 1H), 4.26(dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H), 4.33-4.41(m, 1H)。

25 IR(neat):

3369, 2926, 2856, 2234, 1713, 1446, 1280, 1142, 1047, 680cm⁻¹。

実施例17

(2' RS) - 3-チア-9-デオキシ-9β-プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15 - (2'-メチルシクロヘキシル) - 13, 14

−ジデヒドロ−PGF₁ α、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例 13 の (1) と同様に実施例 8 の (2) で得た 3−チア−16, 17, 18, 19, 20−ペンタノル−15−(2′−メチルシクロヘキシル)−13, 14−ジデヒドロ−PGF₁ α メチルエステル 11, 15−ビス (t−ブチルジメチルシリルエーテル) を用い (2′ RS) −3−チア−9−デオキシ−9β−ブロモ−16, 17, 18, 19, 20−ペンタノル−15−(2′−メチルシクロヘキシル)−13, 14−ジデヒドロ−PGF₁ α メチルエステル 11, 15−ビス (t−ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.12 and 0.15(6s, 12H),
10 0.84 and 0.90(2d, J=7.0Hz, 3H), 0.88, 0.89 and 0.91(3s, 18H), 1.07-1.82(m, 16H),
2.08-2.38(m, 4H), 2.65(t, J=6.8Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.10(m, 2H),
4.17-4.29(m, 1H)。

IR(neat):

2953, 2929, 2857, 2230, 1741, 1472, 1463, 1437, 1385, 1362, 1278, 1256, 1101, 1064,
15 1006, 939, 906, 838, 778, 669cm⁻¹。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、(2′ RS) −3−チア−9−デオキシ−9β−ブロモ−16, 17, 18, 19, 20−ペンタノル−15−(2′−メチルシクロヘキシル)−13, 14−ジデヒドロ−PGF₁ α メチルエステルを得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.88 and 0.91(2d, J=7.3Hz, 3H), 1.12-1.85(m, 15H),
2.06-2.45(m, 4H), 2.40(dt, J=14.1, 7.1Hz, 1H), 2.66(t, J=6.8Hz, 2H), 3.24(s, 2H),
3.75(s, 3H), 3.92-4.16(m, 2H), 4.33-4.41(m, 1H)。

IR(neat):

3401, 2926, 2856, 2232, 1735, 1438, 1384, 1281, 1217, 1135, 1085, 1017, 978, 757
25 cm⁻¹。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、(2′ RS) −3−チア−9−デオキシ−9β−ブロモ−16, 17, 18, 19, 20−ペンタノル−15−(2′−メチルシクロヘキシル)−13, 14−ジデヒドロ−PGF₁ α を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.88 \text{ and } 0.91(2d, J=6.8\text{Hz}, 3H), 1.09-1.85(m, 15H), 2.10-2.46(m, 3H), 2.28(ddd, J=14.1, 7.8, 5.9\text{Hz}, 1H), 2.40(dt, J=14.1, 7.1\text{Hz}, 1H), 2.71(t, J=6.4\text{Hz}, 2H), 3.24(s, 2H), 3.54(br s, 3H), 3.93-4.03(m, 1H), 4.07-4.19(m, 1H), 4.31-4.42(m, 1H)。$

5 IR(neat):

3369, 2927, 2857, 2234, 1713, 1447, 1383, 1283, 1217, 1143, 1086, 1019, 977, 758, 668 cm^{-1} 。

実施例 18

10 3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例 13 の (1) と同様に実施例 9 の (2) で得た 3-チア-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い 3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.87(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.98-2.37(m, 21H), 2.65(t, J=7.0\text{Hz}, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.05(m, 1H), 4.18-4.29(m, 1H), 4.35(dt, J=1.3, 6.8\text{Hz}, 1H)。$

IR(neat):

2952, 2931, 2857, 2232, 1741, 1472, 1463, 1437, 1387, 1362, 1278, 1255, 1131, 1074, 1007, 940, 905, 837, 778, 670 cm^{-1} 。

25 (2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 1.05-1.22(m, 2H), 1.46-2.06(m, 15H), 2.20-2.42(m, 2H), 2.27(ddd, J=14.2, 7.7, 5.6\text{Hz}, 1H), 2.40(dt, J=14.2, 7.1\text{Hz}, 1H), 2.59-2.73(m, 2$

H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.92-4.02(m, 1H), 4.33-4.42(m, 2H)。

IR(neat):

3400, 2946, 2860, 2233, 1737, 1437, 1385, 1283, 1137, 1044, 1014, 594 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、3-チア-9
5 -デオキシ-9 β -ブromo-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロ
ペンチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ ppm: 1.05-1.32(m, 2H), 1.46-2.06(m, 15H), 2.12-2.46(m,
2H), 2.28(ddd, J=14.2, 7.8, 5.7Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.2, 7.0Hz, 1H), 2.56-2.89(m, 2
H), 3.23(br s, 2H), 3.92-4.03(m, 1H), 4.20(br s, 3H), 4.30-4.50(m, 2H)。

10 IR(neat):

3369, 2942, 2860, 2235, 1713, 1419, 1281, 1142, 1044, 676 cm^{-1} 。

実施例19

3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-17, 18, 19, 20-テトラノ
ル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチ

15 ルエステル体の製造

(1) 実施例13の(1)と同様に実施例10の(2)で得た3-チア-17,
18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒド
ロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリ
ルエーテル)を用い3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-17, 18, 19,
20 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$
 α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)
を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$ δ ppm: 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H),
0.73-1.80(m, 19H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.08-2.37(m, 4H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2
25 H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.91-4.06(m, 1H), 4.17-4.29(m, 1H), 4.35-4.50(m, 1H)。

IR(neat):

2928, 2856, 2232, 1741, 1472, 1463, 1448, 1387, 1362, 1278, 1255, 1129, 1095, 1074,
1006, 939, 837, 778, 669 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9

ーデオキシ-9 β -ブromo-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.85-1.04(\text{m}, 2\text{H}), 1.07-1.34(\text{m}, 4\text{H}), 1.44-1.86(\text{m}, 13\text{H}), 2.21-2.35(\text{m}, 2\text{H}), 2.27(\text{ddd}, J=14.1, 7.7, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 2.40(\text{dt}, J=14.1, 7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 2.67(\text{t}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 3.24(\text{s}, 2\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.92-4.02(\text{m}, 1\text{H}), 4.33-4.41(\text{m}, 1\text{H}), 4.42-4.50(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

3392, 2924, 2851, 2233, 1735, 1448, 1283, 1199, 1137, 1045, 895, 592 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、3-チア-9
10 -デオキシ-9 β -ブromo-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.85-1.04(\text{m}, 2\text{H}), 1.08-1.33(\text{m}, 4\text{H}), 1.42-1.84(\text{m}, 13\text{H}), 2.20-2.45(\text{m}, 2\text{H}), 2.28(\text{ddd}, J=14.0, 7.6, 5.9\text{Hz}, 1\text{H}), 2.40(\text{dt}, J=14.0, 7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 2.60-2.80(\text{m}, 2\text{H}), 3.24(\text{br s}, 2\text{H}), 3.93-4.03(\text{m}, 1\text{H}), 4.15(\text{br s}, 3\text{H}), 4.33-4.5
15 3(\text{m}, 2\text{H})。$

IR(neat):

3369, 2925, 2852, 2235, 1713, 1448, 1376, 1273, 1142, 1044, 982, 895, 677 cm^{-1} 。

実施例20

(17S) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-17, 20-ジメチル
20 -13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例13の(1)と同様に実施例10の(2)で得た(17S) - 3-チア-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い、(17S) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -ブromo-17, 20-ジメチル-13,
25 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.07(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.10(\text{s}, 3\text{H}), 0.12(\text{s}, 3\text{H}), 0.75-0.94(\text{m}, 6\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{s}, 9\text{H}), 1.04-1.76(\text{m}, 15\text{H}), 2.09-2.37(\text{m}, 4\text{H}), 2.65(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 2\text{H}), 3.23(\text{s}, 2\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 3.90-4.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.18-4.28(\text{m}, 1\text{H}),$

4. 35-4. 48(m, 1H)。

IR(neat):

2954, 2929, 2857, 2231, 1741, 1463, 1437, 1408, 1385, 1362, 1277, 1255, 1128, 1088,
1007, 939, 905, 837, 777, 668 cm^{-1} 。

- 5 (2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、(17S) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.82-0.95(m, 3H), 0.92(d, J=6.4Hz, 3H), 1.09-1.77
(m, 15H), 2.20-2.44(m, 2H), 2.27(ddd, J=14.1, 7.7, 5.5Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.1, 7.0
10 Hz, 1H), 2.67(t, J=7.0Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.92-4.02(m, 1H), 4.32-4.4
8(m, 2H)。

IR(neat):

3400, 2954, 2929, 2857, 2233, 1737, 1438, 1380, 1283, 1196, 1136, 1045, 1014, 730
 cm^{-1} 。

- 15 (3) (2) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、(17S) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-17, 20-ジメチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.88-1.00(m, 3H), 0.91(d, J=6.3Hz, 3H), 1.08-1.85
(m, 15H), 2.13-2.46(m, 2H), 2.28(ddd, J=14.1, 7.9, 6.0Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.1, 7.1
20 Hz, 1H), 2.69(t, J=6.7Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.93-4.03(m, 1H), 4.22(br s, 3H), 4.30-
4.53(m, 2H)。

IR(neat):

3369, 2954, 2929, 2858, 2234, 1713, 1460, 1380, 1282, 1141, 1045, 679 cm^{-1} 。

実施例 2 1

- 25 (17S) - 3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α 、およびメチルエステル体の製造

(1) 実施例 13 の (1) と同様の実施例 10 の (2) で得た (17S) - 3-チア-9-デオキシ-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジ

デヒドロ-PGF₁ α-メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い、(17S)-3-チア-9-デオキシ-9β-ブromo-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α-メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.77-1.80(m, 14H), 0.87(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.60(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.88-2.06(m, 2H), 2.10-2.36(m, 4H), 2.65(t, J=6.9Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.04(m, 1H), 4.18-4.28(m, 1H), 4.36-4.47(m, 1H), 5.02-5.16(m, 1H)。

10 IR(neat):

2954, 2930, 2857, 2232, 1741, 1472, 1463, 1437, 1384, 1362, 1278, 1256, 1073, 1007, 939, 907, 837, 778, 669cm⁻¹。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、(17S)-3-チア-9-デオキシ-9β-ブromo-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α-メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 1.11-1.86(m, 11H), 1.61(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.90-2.08(m, 2H), 2.19-2.34(m, 2H), 2.27(ddd, J=14.2, 7.7, 5.6Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.2, 7.1Hz, 1H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.91-4.02(m, 1H), 4.34-4.51(m, 2H), 5.06-5.14(m, 1H)。

20 IR(neat):

3401, 2928, 2855, 2233, 1736, 1437, 1384, 1281, 1135, 1026, 595 cm⁻¹。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、(17S)-3-チア-9-デオキシ-9β-ブromo-20-イソプロピリデン-17-メチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ αを得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 1.27-1.83(m, 11H), 1.61(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.91-2.06(m, 2H), 2.20-2.47(m, 2H), 2.28(ddd, J=14.2, 7.7, 6.0Hz, 1H), 2.40(dt, J=14.2, 7.0Hz, 1H), 2.60-2.79(m, 2H), 3.24(br s, 2H), 3.92-4.02(m, 1H), 4.31-4.40(m, 1H), 4.42-4.52(m, 1H), 5.06-5.14(m, 1H)。

IR(neat):

3368, 2928, 2856, 2235, 1713, 1444, 1379, 1282, 1141, 1087, 1029, 679 cm^{-1} 。

実施例 2 2

3-チア-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁およびメ

5 チルエステル体の製造

(1) 実施例 1 の (3) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁, α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (208 mg, 0.332 mmol) の塩化メチレン溶液 (6.63 ml) を -78°C にて
10 攪拌下、ジエチルアミノサルファートフロリド (DAST) (0.438 ml, 3.32 mmol) を加え室温まで昇温し 1 時間攪拌した。エーテルを加え飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄の後、乾燥した。濃縮後、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) にて精製し 3-チア-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18,
15 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁, メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) (121 mg, 0.192 mmol) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.72-1.99(m, 20H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.47-2.70(m, 3H), 3.23(s, 2H), 3.74
20 (s, 3H), 4.03-4.19(m, 1H), 4.09(dd, J=6.2Hz, 1.4Hz, 1H), 4.69-4.78(m, 1/2H), 4.96-5.04(m, 1/2H)。

IR(neat):

2930, 2856, 2233, 1741, 1472, 1463, 1387, 1361, 1287, 1255, 1103, 1065, 1007, 899, 838, 778, 670 cm^{-1} 。

25 (2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして 3-チア-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁, メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.93-2.08(m, 20H), 2.24-2.74(m, 3H), 3.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.02-4.30(m, 2H), 4.76-5.11(m, 1H)。

IR(KBr):

3369, 2925, 2852, 2237, 1734, 1449, 1441, 1381, 1346, 1304, 1197, 1170, 1136, 1087, 1057, 1020, 1001, 955, 914, 894, 803, 683, 592 cm^{-1} 。

(3) (2) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして3-チア-9-
5 デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-
シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.70-2.85(m, 23H), 3.12(br s, 3H), 3.24(s, 2H), 4.13-4.36(m, 1H), 4.22(dd, J=6.1Hz, 1.9Hz, 1H), 4.76-4.92(m, 1/2H), 4.96-5.11(m, 1/2H)。

10 IR(KBr):

3370, 3171, 2933, 2855, 2239, 1706, 1683, 1447, 1413, 1373, 1345, 1295, 1231, 1222, 1185, 1140, 1112, 1085, 1058, 1017, 987, 946, 893, 803, 674, 574 cm^{-1} 。

実施例23

3-チア-9-デオキシ-9 β クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペン
15 タノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α およびメチ
ルエステルの製造

(1) (3R)-1-ヨード-3-*t*- (ブチルジメチルシロキシ)-3-シク
ロヘキシルプロパン (5.47g) をエーテル57.2mlに溶解し、-78°C
で*t*-ブチルリチウム (1.7M, ペンタン溶液、16.8ml) を加え、10
20 分間同温度にて攪拌の後、リチウム 2-チエニルシアノキューブレイト (0.
25M, テトラヒドロフラン溶液、66.8ml) を加え、さらに30分同温度
にて攪拌の後に、(4R)-2-(N, N-ジエチルアミノ) メチル-4-(*t*-
ブチルジメチルシロキシ) シクロペント-2-エン-1-オン (0.25M,
テトラヒドロフラン溶液、23.8ml) を加え、攪拌しながら0°Cまで昇温し
25 た。反応液に*n*-ヘキサン (150ml) -飽和塩化アンモニウム水溶液 (15
0ml) を加え、*n*-ヘキサンで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食
塩水にて洗浄後、乾燥濃縮の後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン: AcOEt = 10:1) にて精製し (3R, 4
R)-2-メチレン-3-[(3'R)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキ

シ) - 3' - シクロヘキシル - 1' - プロピル] - 4 - (t-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン - 1 - オン 5. 36 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.02(\text{s}, 3\text{H}), 0.03(\text{s}, 3\text{H}), 0.06(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.55-1.85(\text{m}, 15\text{H}), 0.88(\text{s}, 9\text{H}), 0.89(\text{s}, 9\text{H}), 2.24-2.38(\text{m}, 1\text{H}), 2.53-2.72(\text{m}, 1\text{H}), 2.62(\text{dd}, J=18.1, 5.9\text{Hz}, 1\text{H}), 3.37-3.49(\text{m}, 1\text{H}), 4.06-4.17(\text{m}, 1\text{H}), 5.27-5.32(\text{m}, 1\text{H}), 6.08(\text{d}, J=2.2\text{Hz}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1473, 1463, 1362, 1256, 1089, 1072, 1006, 939, 836, 775, 670 cm^{-1} 。

- 10 (2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (2) と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.03(\text{s}, 3\text{H}), 0.04(\text{s}, 3\text{H}), 0.05(\text{s}, 3\text{H}), 0.08(\text{s}, 3\text{H}), 0.65-1.95(\text{m}, 23\text{H}), 0.89(\text{s}, 18\text{H}), 2.16(\text{dd}, J=18.1, 5.9\text{Hz}, 1\text{H}), 2.47-2.71(\text{m}, 3\text{H}), 3.22(\text{s}, 2\text{H}), 3.34-3.47(\text{m}, 1\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 3.99-4.12(\text{m}, 1\text{H})。$

IR(neat):

2929, 2856, 1744, 1472, 1463, 1385, 1278, 1256, 1106, 1072, 1007, 940, 876, 837, 775, 669 cm^{-1} 。

- 20 (3) (1) の化合物を用い実施例 1 の (3) と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α メチル エステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) 及び、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁ β メチル エステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.03(\text{s}, 6\text{H}), 0.08(\text{s}, 6\text{H}), 0.75-1.95(\text{m}, 25\text{H}), 0.88$

(s, 9H), 0.89(s, 9H), 2.65(t, J=7.1Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.32-3.43(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.95-4.04(m, 1H), 4.06-4.16(m, 1H)。

IR(neat):

3523, 2929, 2856, 1741, 1472, 1463, 1436, 1386, 1362, 1278, 1256, 1089, 1072, 1006,
5 939, 870, 836, 775, 666 cm^{-1} 。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDC1₃, 200MHz) δ ppm: 0.03 and 0.04(2s, 12H), 0.70-1.95(m, 25H), 0.87
10 (s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.64(t, J=7.1Hz, 2H), 3.22(s, 2H), 3.31-3.44(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.87-4.10(m, 2H)。

IR(neat):

3523, 2929, 2856, 1741, 1472, 1463, 1436, 1386, 1362, 1278, 1256, 1089, 1072, 1006,
939, 870, 836, 775, 666 cm^{-1} 。

15 (4) (3) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α メチル エステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い、実施例 1 の (4) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-
20 PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 200MHz) δ ppm: 0.03(s, 3H), 0.04(s, 9H), 0.70-1.84(m, 23H), 0.87 (s, 9H), 0.89(s, 9H), 1.96-2.11(m, 2H), 2.56-2.70(m, 2H), 3.23(s, 2H), 3.30-3.43(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.13(m, 2H)。

25 IR(neat):

2929, 2856, 1741, 1472, 1463, 1386, 1361, 1256, 1090, 1072, 1007, 940, 899, 836, 775, 668 cm^{-1} 。

(5) (4) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-

シクロヘキシルー 13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α メチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.90-1.90(m, 23H), 2.07-2.22(m, 2H), 2.65(t, J=7.1Hz, 2H), 3.23(s, 2H), 3.34-3.43(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.03(dd, J=7.2, 7.0Hz, 1H), 4.05-4.15(m, 1H)。

5 IR(neat):

3369, 2927, 2853, 1736, 1450, 1283, 1136, 1011, 893, 699 cm⁻¹。

(6) (5) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシルー 13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α を得た。

10 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.85-1.90(m, 23H), 2.08-2.22(m, 2H), 2.72(t, J=6.6Hz, 2H), 3.20(s, 2H), 3.40-3.55(m, 1H), 3.66(br s, 3H), 4.04(dd, J=7.2, 7.0Hz, 1H), 4.07-4.17(m, 1H)。

IR(neat):

3387, 2927, 2854, 1713, 1450, 1375, 1278, 1137, 1046, 969, 893, 681 cm⁻¹。

15 実施例 24

3-チア-9-デオキシ-9 β-ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシルー 13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α およびメチルエステルの製造

(1) 実施例 13 の (1) と同様に実施例 23 の (3) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシルー 13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い、3-チア-9-デオキシ-9 β-ブromo-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシルー 13, 14-ジヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.02, 0.03, 0.04, 0.05 and 0.06(5s, 12H), 0.70-1.90(m, 41H), 2.04-2.20(m, 2H), 2.57-2.70(m, 2H), 3.23(s, 2H), 3.32-3.43(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.90-4.15(m, 2H)。

IR(neat):

2929, 2855, 1741, 1472, 1463, 1361, 1256, 1090, 1072, 1007, 940, 900, 836, 774, 669 cm^{-1} 。

(2) (1) で得た化合物を用い実施例 1 の (5) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF $_1$ α メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.90-1.93(m, 23H), 2.17-2.30(m, 2H), 2.56-2.75(m, 2H), 3.23(br s, 2H), 3.34-3.45(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.00-4.16(m, 2H)。

IR(neat):

3369, 2926, 2853, 1735, 1450, 1283, 1136, 1012, 969, 893, 702 cm^{-1} 。

10 (3) (2) で得た化合物を用い実施例 1 の (6) と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF $_1$ α を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.85-1.95(m, 23H), 2.17-2.34(m, 2H), 2.58-2.88(m, 2H), 3.05-3.35(br, 2H), 3.43-3.57(m, 1H), 3.70(br s, 3H), 4.02-4.17(m, 2H)。

15 IR(neat):

3392, 2927, 2853, 1713, 1450, 1375, 1266, 1046, 969, 893, 680 cm^{-1} 。

実施例 25

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_1$ α 、およびメチルエステル体の製造

20 (1) (3R) -1-ヨード-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロペン (2.66 g) をエーテル 28 ml に溶解し、 -78°C で t -ブチルリチウム (1.7M, ペンタン溶液、8.24 ml) を加え、同温度にて 1 時間攪拌後、リチウム 2-チエニルシアノキューブレイト (0.25 M, テトラヒドロフラン溶液、39.2 ml) を加え、さらに同温度にて 20

25 分間攪拌の後、(4R) -2-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-4-(t -ブチルジメチルシロキシ) シクロペント-2-エン-1-オン (0.25 M, エーテル溶液、28 ml) を攪拌しながら 1.5 時間にて 0°C まで昇温した。反応液にヘキサン 70 ml と飽和塩化アンモニウム水溶液 105 ml を加え、ヘキサンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後乾燥、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチルエステル＝30：1）により精製し、
 （3R, 4R）-2-メチレン-3-[(3'R)-3'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-3'-シクロヘキシル-1'-プロペニル]-4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン 910mgを得た。

- 5 (2) (1) で得た化合物を用い実施例1の(2)と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGE, メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 200MHz) δ ppm; -0.01(s, 3H), 0.04(s, 3H), 0.05(s, 3H), 0.06(s, 3H),
 0.73-2.02(m, 18H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.17(dd, J=18.3, 7.9Hz, 1H), 2.40-
 10 2.81(m, 2H), 2.61(t, J=7.0Hz, 2H), 3.21(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.77-3.93(m, 1H), 4.11
 (dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 5.39-5.65(m, 2H)。

IR(neat):

2952, 2929, 2856, 1744, 1472, 1463, 1437, 1408, 1385, 1361, 1278, 1255, 1117, 1008,
 974, 838, 777, 670 cm⁻¹。

- 15 (3) (1) で得た化合物を用い実施例1の(3)と同様にして、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF, α
 メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル) お
 よび、3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘ
 キシル-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチル
 20 シリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 200MHz) δ ppm; -0.01(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.06(s, 6H), 0.76-1.97
 (m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.89(s, 9H), 2.17-2.31(m, 1H), 2.63(t, J=7.1Hz, 2H), 3.22(s,
 2H), 3.71-3.82(m, 1H), 3.73(s, 3H), 4.01-4.19(m, 2H), 5.22-5.49(m, 2H)。

IR(neat):

- 25 3523, 2929, 2856, 1740, 1472, 1463, 1436, 1408, 1386, 1361, 1278, 1256, 1099, 1067,
 1006, 974, 940, 924, 900, 837, 776, 668cm⁻¹。

3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; -0.01 \text{ and } 0.02(2s, 12H), 0.71-2.07(m, 21H), 0.86(s, 9H), 0.89(s, 9H), 2.67(t, J=7.0\text{Hz}, 2H), 3.22(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.74-3.83(m, 1H), 3.95-4.08(m, 2H), 5.40-5.47(m, 2H)。$

IR(neat):

5 3436, 2953, 2928, 2856, 1740, 1472, 1463, 1387, 1361, 1279, 1255, 1121, 1069, 1007, 974, 900, 837, 776, 671 cm^{-1} 。

(4) (3) で得た 3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を用い実施例1の(4)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; -0.01(s, 6H), 0.03(s, 6H), 0.72-1.86(m, 18H), 0.86(s, 9H), 0.89(s, 9H), 2.01-2.15(m, 2H), 2.10(ddd, J=7.4, 5.6, 1.2\text{Hz}, 1H), 2.62(t, J=7.1\text{Hz}, 2H), 3.21(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.74-3.83(m, 1H), 3.93-4.17(m, 2H), 5.27-5.57(m, 1H), 5.43(dd, J=4.9, 2.1\text{Hz}, 1H)。$

IR(neat):

2929, 2856, 1741, 1472, 1463, 1437, 1408, 1385, 1361, 1278, 1256, 1098, 1071, 1007, 974, 900, 837, 776, 672 cm^{-1} 。

20 (5) (4) で得た化合物を用い実施例1の(5)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステルを得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}; 0.85-2.33(m, 20H), 2.27(ddd, J=14.2, 7.1, 5.3\text{Hz}, 1H), 2.62(t, J=7.1\text{Hz}, 2H), 3.22(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.78-3.88(m, 1H), 3.96-4.05(m, 1H), 4.07-4.20(m, 1H), 5.46-5.68(m, 2H)。$

IR(KBr):

3369, 2926, 2853, 1738, 1437, 1385, 1281, 1134, 1085, 1011, 973, 892, 756 cm^{-1} 。

(6) (5) で得た化合物を用い実施例1の(6)と同様にして、3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15

ーシクロヘキシルーPGF₁ αを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.82-2.10(m, 19H), 2.15-2.33(m, 1H), 2.27(ddd, J=14.1, 7.2, 5.4Hz, 1H), 2.56-2.73(m, 2H), 3.21(br s, 2H), 3.87-3.94(m, 1H), 3.96-4.06(m, 1H), 4.08-4.24(m, 1H), 5.43-5.77(m, 2H)。

5 IR(neat):

3369, 2927, 2853, 1712, 1450, 1385, 1284, 1133, 1082, 974, 892, 757cm⁻¹。

産業上の利用可能性

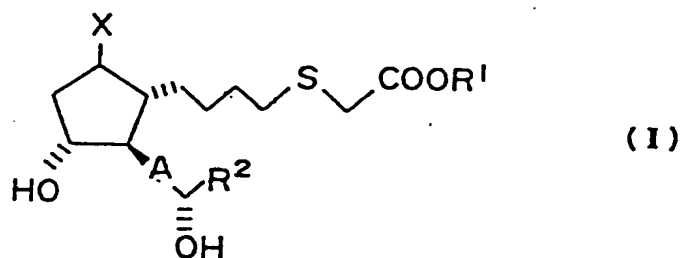
本発明の化合物は、眼圧下降作用が強く、また副作用もほとんどみられないことから緑内障をはじめとする、眼圧低下が望まれる種々の疾患および症状の処置

10 に対して有効である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)

5



10

(式中は、 R^1 は水素原子、炭素原子数 1～10 個のアルキル基または炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、 R^2 は炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、またはメチル基で置換された炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基を示し、または炭素原子数 3～10 個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状のアルキル基を示し、または炭素原子数 5～10 個の分枝鎖状のアルケニル基を示し、X は α または β 置換したハロゲン原子を示し、A はエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示す) で表されるプロスタグランジン誘導体およびその塩。

20 2. R^1 が水素原子または炭素原子数 1～6 個のアルキル基であり、A がエチニレン基である請求の範囲第 1 項記載のプロスタグランジン誘導体およびその塩。

3. R^2 が炭素原子数 5～8 個のシクロアルキル基、または炭素原子数 5～8 個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基である請求の範囲第 1 項または第 2 項記載のプロスタグランジン誘導体およびその塩。

25 4. 3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α ;
3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_1$ α イソプロピルエステル ;

3-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘプチル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α ;

3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル ;

3-チア-9-デオキシ-9 β -プロモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α ;

3-チア-9-デオキシ-9-フルオロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ ;

10 及びこれらの塩からなる群より選ばれる請求の範囲第1項から第3項のいずれか1項記載のプロスタグランジン誘導体およびその塩。

5 5. 医薬組成物の活性成分として使用するための請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載のプロスタグランジン誘導体およびその塩。

6. 請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載のプロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する眼圧下降のための医薬品組成物。

7. 眼圧下降のための医薬品組成物を製造するための請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載のプロスタグランジン誘導体またはその塩の使用。

8. 請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載のプロスタグランジン誘導体またはその塩の有効量をヒトに投与することを含む眼圧下降法。

1/2

FIG. 1

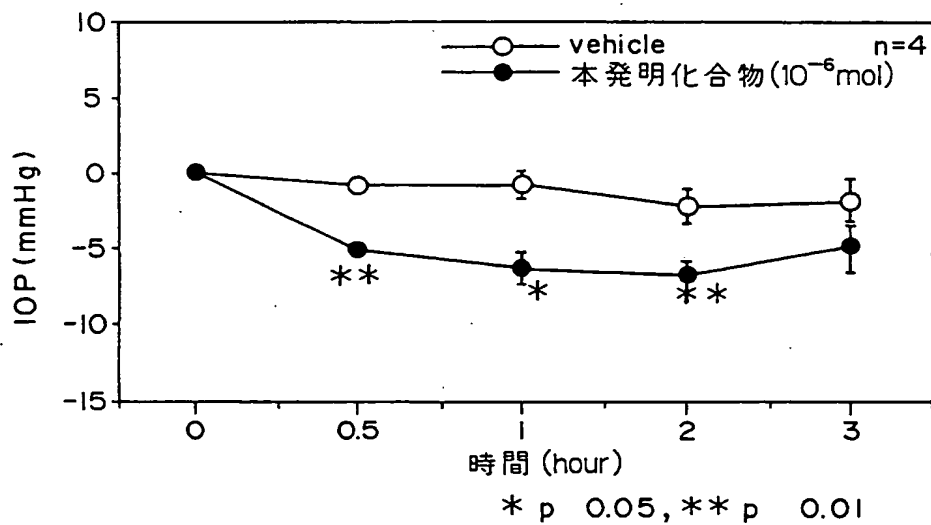
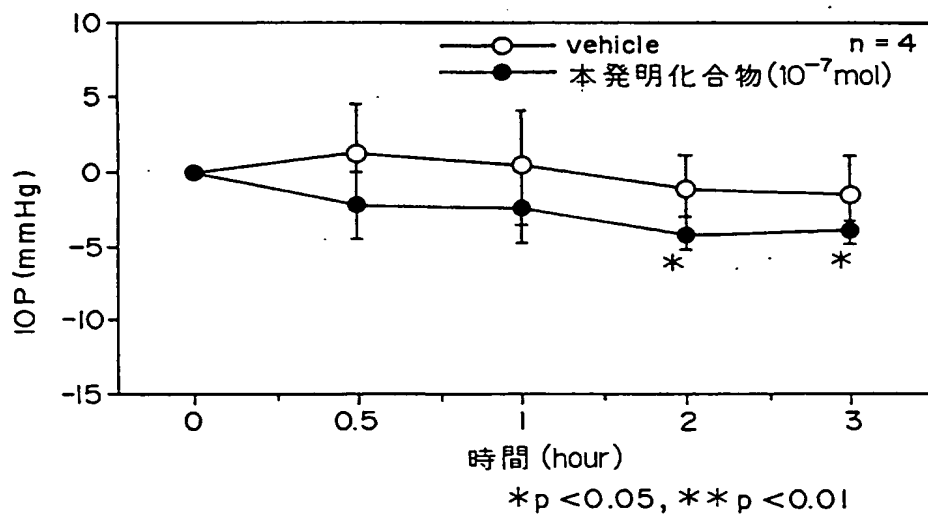
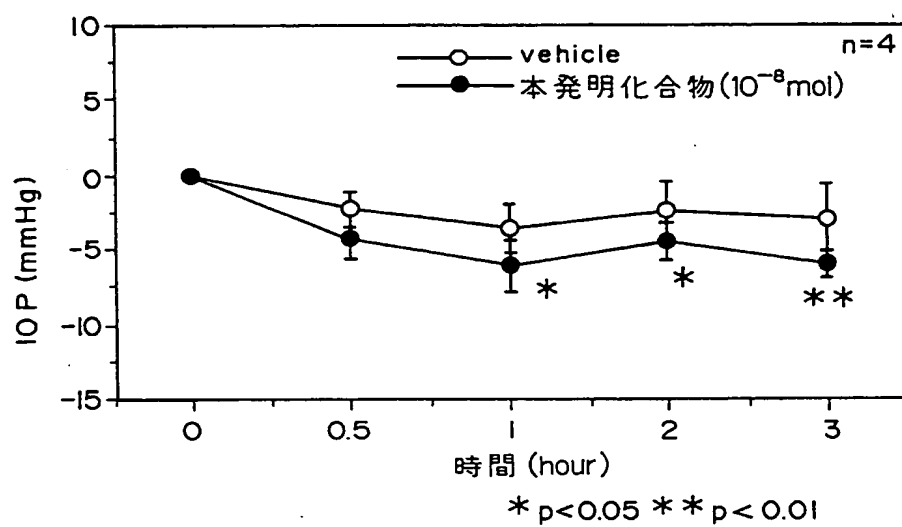


FIG. 2



2 / 2

FIG. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C405/00, A61K31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC .

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C405/00, A61K31/557

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 5-503713 (Schering AG.), June 17, 1993 (17. 06. 93), Claims 1, 3, line 14, lower right column, page 4 to line 6, upper left column, page 5 & DE, A1, 4036140 & WO, A1, 92/8697 & EP, A1, 510154	1-7
A	JP, A, 54-81241 (American Cyanamid Co.), June 28, 1979 (28. 06. 79), Claim 1 & DE, A1, 2813305 & FR, A1, 2392004	1-7
A	JP, A, 63-500795 (Schering AG.), March 24, 1988 (24. 03. 88), Claim 1 & DE, A1, 3510978 & WO, A1, 86/5488 & EP, A1, 215860 & US, A, 5004752	1-7
P, A	JP, A, 6-192218 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), July 12, 1994 (12. 07. 94), Claim & WO, A1, 94/8959	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 7, 1995 (07. 03. 95)

Date of mailing of the international search report

March 28, 1995 (28. 03. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02267

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07C405/00, A61K31/557

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07C405/00, A61K31/557

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 5-503713 (シェーリング アクチェンゲゼルシャフト), 17. 6月, 1993 (17. 06. 93), 請求の範囲第1項, 同第3項, 第4頁右下欄第14行一第5 頁左上欄第6行&DE, A1, 4036140 &WO, A1, 92/8697&EP, A1, 510154	1-7
A	JP, A, 54-81241 (アメリカン・サイアナミッド・カンパニー),	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日

若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献

(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 03. 95

国際調査報告の発送日

28. 03. 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

西川和子

4 H

7 4 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3444

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>28. 6月. 1979 (28. 06. 79), 特許請求の範囲第1項&DE. A1, 2813305 &FR. A1, 2392004</p> <p>JP. A. 63-500795 (シェーリング アクチェンゲゼル シャフト), 24. 3月. 1988 (24. 03. 88), 請求の範囲第1項&DE. A1, 3510978 &WO. A1, 86/5488&EP. A1, 215860 &US. A. 5004752</p>	1-7
P. A	<p>JP. A. 6-192218 (大正製薬株式会社), 12. 7月. 1994 (12. 07. 94), 特許請求の範囲&WO. A1, 94/8959</p>	1-7

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 8 は、治療による人体の処置方法であるから、PCT
17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iiv)の規定により、この国際調査
機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願
の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記
載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。